

肝硬化患者TIPS术后再出血与支架相关因素研究进展

阿力木江·阿卜拉¹, 管 圣²

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院血管外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘 要

食管-胃静脉曲张出血等门脉高压并发症严重影响着肝硬化患者预后。经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)对门静脉高压静脉曲张出血等并发症具有较好的疗效。TIPS术后一定比例患者存在再出血可能。本文就TIPS术后再出血患者与支架相关因素作一综述。

关键词

经颈静脉肝内门体分流术, 再出血, 支架

Research Progress of Rebleeding with Stent Related Factors after TIPS in Patients with Liver Cirrhosis

Alimujiang·Abula¹, Sheng Guan²

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Vascular Surgery, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Portal hypertension complications such as esophageal-gastric variceal bleeding seriously affect the prognosis of patients with liver cirrhosis. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is effective in the treatment of portal hypertension variceal bleeding and other complications. Rebleeding may occur in a certain proportion of patients after TIPS. This article reviews the related factors of stent in patients with rebleeding after TIPS.

Keywords

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, Rebleeding, Stent

Copyright © 2023 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

肝硬化(Cirrhosis)是众多慢性肝病(Chronic Liver Disease, CLD)的终末期共同表现,其病理特征是弥漫性肝纤维化、伴再生结节形成,导致肝小叶结构(包括微血管结构)发生扭曲变形[1]。临床上,由于正常肝组织结构受到破坏,导致门静脉系统压力增高,引起食管-胃静脉曲张出血、腹水、肝性脑病等表现,称其为门静脉高压症(Portal Hypertension, PH)。其中,食管-胃静脉曲张出血(Esophageal-Gastric Variceal Bleeding, EGVB)是肝硬化门脉高压严重的并发症,容易引起上消化道大出血,具有病情进展迅速、预后差等特点。肝硬化已是全球第11大死因,在全球因肝病而死亡的200万人中有100万死于肝硬化的并发症[2]。相关研究显示,肝硬化EGVB患者首次出血病死率为40%,2年内再次出血病死率为70%,这也是肝硬化患者死亡的主要原因[3]。因此,积极治疗肝硬化EGVB等并发症,改善肝硬化患者生活质量,提高其生存率尤为重要。经颈静脉肝内门体分流术(Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS)作为一种介入治疗方式,与外科断流术及分流术相比具有创伤小、恢复快等优势,逐步成为肝硬化EGVB患者的最佳选择。然而,虽然TIPS具有良好的止血效果,但TIPS后有些患者仍再次出现门脉高压并发症可能。有研究指出,TIPS术后半年至一年,约有25%~50%的患者门脉高压复发,而且,通常表现为静脉曲张再出血[4]。静脉曲张再出血是指临床上有意义的单次再出血(复发黑便或呕血导致入院、输血、色素下降3g或死亡)[5]。这无疑影响了TIPS疗效,降低了肝硬化患者预后。有报道指出,在静脉曲张持续存在、使用了较大直径支架或胃窦血管扩张等出血风险较高的患者中,TIPS治疗后仍有再次出血的可能[6]。

2. 支架类型

TIPS术的核心是经颈静脉穿刺,通过肝静脉穿入门静脉肝内分支,在肝实质内放置支,形成门-体静脉分流道,以降低门静脉压力,是治疗肝硬化患者食管-胃静脉曲张出血、腹水等并发症的有效治疗方式。支架维持通畅是TIPS术后减少再出血等相关并发症,并评价TIPS术远期疗效,改善肝硬化患者预后的关键。

经过相关技术的不断发展,用于建立分流道的TIPS支架从早期的金属裸支架向覆膜支架发展。使用裸支架,由于支架内血栓形成、假性内膜增生、胆汁渗漏等因素极易发生,分流道容易发生狭窄或闭塞[7],这无疑会增加TIPS术后再出血的发生率。相关研究发现,70例使用裸支架行TIPS治疗的肝硬化患者,术后半年有51例出现不同程度的支架狭窄。狭窄类型包括支架肝静脉末端狭窄、内膜增生和复合性狭窄等[8]。另有研究指出,使用裸支架行TIPS术后1年再出血发生率高达26%,而85%患者发生再出血是因为分流道狭窄或闭塞[9][10]。

为了提升分流道通畅率,减少TIPS后再出血等相关并发症出现,学者们对TIPS支架类型作了诸多研究。Nishimine等人于1995年首次使用聚四氟乙烯(Poly Tetra Fluoroethylene, PTFE)覆膜支架行动物实

验, 随访 1 个月发现, 13 例使用 PTFE 覆膜支架的实验组中, 有 9 例显示狭窄率小于 50%, 表明相较于裸支架, PTFE 覆膜支架显著改善了 TIPS 分流道的通畅性[11]。另一项临床研究也指出, PTFE 覆膜支架长期通畅率优于裸支架。该研究发现, 门脉高压患者术后 2 年分流道发生狭窄的发生率覆膜支架为 24%~44%, 裸支架为 64% [12]。胆汁具有形成血栓作用, 可引起假性内膜增生的炎症性反应, 容易引起支架狭窄或闭塞, 而覆膜支架能够减少胆汁在支架内的渗漏, 防止支架内血栓形成或狭窄, 从而提高分流道的通畅率[13]。较高的分流道通畅率意味着更低的再出血率。因此, 裸支架已逐渐被淘汰。2009 年, 美国肝病学会指南中明确推荐使用 PTFE 覆膜支架行 TIPS 术[14]。

目前, 用于 TIPS 术的覆膜支架主要有 Fluency 支架与 Viatorr 支架。Fluency 支架为全覆膜支架, 仅在支架两端留有 2 毫米金属暴露区, 以便于在术中标记。WU 等人使用 Fluency 支架对 114 例肝硬化患者行 TIPS 术, 术后一年、两年累及通畅率分别为 86.7% 和 76.2%, 表明 Fluency 支架行 TIPS 术的安全性和有效性, 并且术后具有较好的通畅率[15]。该研究中, 除了失访和其他原因所致死亡病例外, 在术后随访期间(3 天~1597 天), 有 19 例患者发生再出血[16]。一项单中心随机对照实验比较了 8 mm Fluency 支架(实验组, $n = 131$)和裸支架(对照组, $n = 127$)在 TIPS 治疗肝硬化门静脉高压症的疗效。该研究中, 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年实验组累积狭窄率(分别为 6.9%、11.5%、19.1%、26.0%、35.9%)显著低于对照组(分别为 27.6%、37.0%、49.6%、59.8%、74.8%) ($P < 0.001$), 实验组再出血率低于对照组(18.3% vs. 33.9%, $P = 0.004$) [17]。另一项回顾性研究中, 使用 Fluency 支架行 TIPS 术($n = 495$), 术后 1 年和 3 年时, 初期 TIPS 通畅率分别为 93% 和 75.9%, 再出血率分别为 5.8% 和 28.6% [16]。以上研究表明, 相较于裸支架, Fluency 支架具有较高的长期通畅率, 这有助于较少 TIPS 术后再出血的发生。

由于 Fluency 支架为全覆膜支架, 临床应用中存在一定问题。放置该支架时, 如果进入门静脉太深, 覆膜部分会盖住门静脉, 造成成角现象, 容易导致门静脉血栓形成或分流道血流量减少。这种情况影响分流道的通畅性, 会增加 TIPS 术后再出血的发生率。而美国戈尔公司研发的 Viatorr 支架可避免上述情况的发生。Viatorr 支架是专门用于 TIPS 的覆膜支架, 该支架于 2015 年在我国获批上市[18]。该支架为自膨式聚四氟乙烯(expanded-Poly Tetra Fluoroethylene, e-PTFE)覆膜支架, 由长 4~8 厘米的肝内覆膜部分和位于门静脉的 2 厘米长的未覆膜尾部组成。Viatorr 支架肝内覆膜部分减少支架内胆汁渗漏及内膜增生等, 有助于减少分流道狭窄的发生; 门静脉内未覆膜部分减少了血管成角、门静脉血栓等的发生, 有助于提高分流道的通畅率。一项前瞻性研究中, 20 例肝硬化患者使用 Viatorr 支架行 TIPS 术, 随访至 387 天时, 分流道通畅率为 80%, 表明使用 Viatorr 支架行 TIPS 术是安全且有效[4]。国内学者采用 Viatorr 覆膜支架行 TIPS 术治疗 105 例肝硬化患者, 随访发现术后一年分流道通畅率为 99.05%, 表明使用 Viatorr 支架时, 分流道再狭窄率较低[18]。一项单中心研究纳入 104 例门脉高压患者作为研究对象, 均使用 Viatorr 支架行 TIPS 治。其中, 54 例患者是因静脉曲张出血接受 TIPS 治疗的。这些患者术后半年发生再出血率为 17%, 术后 1 年为 23%, 术后 3 年为 27%, 而所有 104 例患者术后半年再出血率为 10%, 术后 1 年为 13%, 术后 3 年为 15% [19]。以上研究表明 Viatorr 支架具有较好的分流道通畅率且能够减少术后再出血的发生。相关文献报道, 在血流动力学成功率方面虽然两种支架无明显差异, 但是 Fluency 支架术后一年支架通畅率为 80%, 而 Viatorr 支架为 89% [13]。一项回顾性单中心研究发现, 术后 5 年分流道累及一期通畅率 Viatorr 支架优于 Fluency 支架(89.0%比 19.6%, $p < 0.001$), 指出 Viatorr 支架较 Fluency 支架具有更高的长期一期通畅率[20]。虽然分流道通畅率方面, Viatorr 支架优于 Fluency 支架, 但有些研究表明, 这两种支架在累及生存率、术后并发症方面无明显差异[20] [21]。Viatorr 和 Fluency 两种覆膜支架均能降低 TIPS 术后的再出血率, 而且减少再出血的发生率明显高于裸支架。虽然 Viatorr 支架分流道通畅率优于 Fluency 支架, 但是关于该两种支架在再出血率差别方面的研究较少, 两种支架在 TIPS 术后发生再出血等并发症发生率之间的优势差别有待进一步研究。

3. 支架直径

介入放射学会(Society of Interventional Radiology, SIR)在相关指南中指出, TIPS 术血流动力学成功建立依赖于术后将门体压力梯度(Porto Systemic Gradient, PSG)降低至目标阈值以下[22]。对于有静脉曲张出血史的患者, PSG 应小于 12 mm Hg [23]。PSG 的降低程度取决于支架直径。一般来说, 支架直径越大, 经过分流道的血流量越多, 能更好的降低 PSG。Kuhn-Fulton 等人发现, 较大直径的支架具有更好的分流道通畅性和更低的再出血风险[24]。肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)是一种由于门静脉高压, 门脉系统部分血液未经过肝脏充分代谢而通过门脉侧枝直接回流至体循环, 使血氨含量升高而引起的神经精神疾病, 其在肝硬化患者 TIPS 术后 1 年发生概率为 30~55% [25]。相关研究指出, 支架直径越大, 术后肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)的发生率就越高[24] [26] [27]。这是因为支架直径越大, 经过分流道回流至体循环的未经肝脏代谢的血流量会越多, 从而增加 HE 的发生率。因此, 临床中选择支架直径时既要考虑分流道的通畅性, 又要考虑术后 HE 的发生可能。目前, 临床上最常用的 TIPS 支架直径为 8 mm 和 10 mm 支架[28]。

Sauerbruch T 等人研究表明, 使用 8 mm 支架的患者 2 年内静脉曲张再出血率为 7% [29]。一项回顾性研究中, 使用了 10 mm PTFE 覆膜支架治疗肝硬化患者并对其随访(中位随访期为 510 天), 发现因静脉曲张出血而行 TIPS 的患者在随访期间再出血率为 10.2% [30]。一项随机对照研究纳入 45 例静脉曲张出血或难治性腹水的 45 例患者作为研究对象, 随机使用 8 mm 或 10 mm 覆膜支架行 TIPS 治疗。结果显示 10 mm 组较 8 mm 组能更好的降低 PSG, 可明显改善胃底静脉曲张出血, 能够降低术后 1 年门脉高压相关并发症的复发率, 但是两组之间 1 年累及 HE 发生率及累及生存率无显著差异[27]。相关研究和荟萃分析发现, 与 8 mm 支架相比, 10 mm 支架具有更好的分流道通畅率, 但是, 8 mm 支架 HE 发生率较低, 3 年总生存率优于 10 mm 支架, 再出血率在 8 mm 支架和 10 mm 支架之间无显著差异[25]-[31]。单纯考虑再出血率, 8 mm 支架和 10 mm 支架或许没有明显差异, 但是, 8 mm 支架既能降低 PSG, 保持较好的分流道通畅性, 又能降低 HE 发生率, 因此, 对于 HE 发生风险较高的患者选择 8 mm 支架可能获得较好的疗效。对于以减少再出血为主要目标, HE 风险低的患者, 选择 10 mm 支架或许能更大程度上减少再出血的发生。

4. 总结

自首次应用于临床以来, TIPS 支架经历了从金属裸支架、向 Fluency 和 Viatorr 等 PTFE 覆膜支架的发展, 使 TIPS 术逐渐成为治疗 EGVB 的有效治疗方式。但是, TIPS 术后分流道狭窄、再出血、HE 等门脉高压并发症的出现, 使 TIPS 远期疗效收到一定影响。相较于裸支架, 覆膜支架具有更高的分流道通畅率和较低的再出血发生率。支架直径也是影响 TIPS 疗效的因素, 对于 8 mm 支架和 10 mm 支架与再出血率之间的关系目前研究结果尚未一致, 临床中应根据每位患者的具体情况选用合适直径的支架。支架直径与再出血率之间的关系有待进一步研究明确, 以减少 TIPS 术后再出血等并发症的发生, 提高肝硬化患者生存率。

参考文献

- [1] de la Garza, R.G., Morales-Garza, L.A., Martin-Estal, I. and Castilla-Cortazar, I. (2017) Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment. *Journal of Clinical Medicine Research*, **9**, 233-247. <https://doi.org/10.14740/jocmr2761w>
- [2] Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J. and Kamath, P.S. (2019) Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*, **70**, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- [3] 杨有, 姜华, 闫东, 等. 经颈内静脉肝内门腔分流术治疗肝硬化门脉高压上消化道出血患者的临床疗效观察[J].

- 安徽医药, 2016(1): 141-142.
- [4] Otal, P., Smayra, T., Bureau, C., *et al.* (2002) Preliminary Results of a New Expanded-Polytetrafluoroethylene-Covered Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures. *American Journal of Roentgenology*, **178**, 141-147. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.1.1780141>
- [5] de Franchis, R. (2010) Revising Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **53**, 762-768. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.004>
- [6] Gaba, R.C., Bui, J.T., Cotler, S.J., *et al.* (2010) Rebleeding Rates following Tips for Variceal Hemorrhage in the Viatorr Era: Tips Alone versus Tips with Variceal Embolization. *Hepatology International*, **4**, 749-756. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9206-2>
- [7] 杨鑫铨, 陈雷, 张学强, 等. 采用 viatorr 支架行 tips 治疗肝硬化食管胃静脉曲张出血的中远期疗效分析[J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(2): 295-298.
- [8] Sanyal, A.J., Freedman, A.M., Luketic, V.A., *et al.* (1997) The Natural History of Portal Hypertension after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Gastroenterology*, **112**, 889-898. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9041251>
- [9] Casado, M., Bosch, J., Garcia-Pagan, J.C., *et al.* (1998) Clinical Events after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: Correlation with Hemodynamic Findings. *Gastroenterology*, **114**, 1296-1303. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70436-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70436-6)
- [10] Tripathi, D., Helmy, A., Macbeth, K., *et al.* (2004) Ten Years' Follow-Up of 472 Patients following Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Insertion at a Single Centre. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 9-18. <https://doi.org/10.1097/00042737-200401000-00003>
- [11] Nishimine, K., Saxon, R.R., Kichikawa, K., *et al.* (1995) Improved Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Patency with PTFE-Covered Stent-Grafts: Experimental Results in Swine. *Radiology*, **196**, 341-347. <https://doi.org/10.1148/radiology.196.2.7617843>
- [12] Siramolpiwat, S. (2014) Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts and Portal Hypertension-Related Complications. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 16996-17010. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16996>
- [13] Saad, W.E., Darwish, W.M., Davies, M.G., *et al.* (2010) Stent-Grafts for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation: Specialized Tips Stent-Graft versus Generic Stent-Graft/Bare Stent Combination. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **21**, 1512-1520. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.06.009>
- [14] Boyer, T.D. and Haskal, Z.J. (2010) The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (Tips) in the Management of Portal Hypertension: Update 2009. *Hepatology*, **51**, 306. <https://doi.org/10.1002/hep.23383>
- [15] Wu, Q., Jiang, J., He, Y., *et al.* (2013) Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Using the Fluency Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **5**, 263-266. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.776>
- [16] Luo, X., Zhao, M., Wang, X., *et al.* (2019) Long-Term Patency and Clinical Outcome of the transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Using the Expanded Polytetrafluoroethylene Stent-Graft. *PLOS ONE*, **14**, e0212658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212658>
- [17] Wang, L., Xiao, Z., Yue, Z., *et al.* (2016) Efficacy of Covered and Bare Stent in Tips for Cirrhotic Portal Hypertension: A Single-Center Randomized Trial. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 21011. <https://doi.org/10.1038/srep21011>
- [18] 林志鹏, 赵剑波, 陈斯良. 采用 viatorr 覆膜支架建立经颈静脉肝内门体静脉分流术的中期疗效分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(6): 440-444.
- [19] Kraglund, F., Jepsen, P., Amanavicius, N. and Aagaard, N.K. (2019) Long-Term Effects and Complications of the Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Single-Centre Experience. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **54**, 899-904. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1630675>
- [20] Wu, H.M., Huang, S.Q., Wan, Y.M., *et al.* (2022) Clinical Outcomes of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (Tips) Creation Using Fluency versus Viatorr Stent-Grafts: A Single-Centre Retrospective Study. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **45**, 552-562. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03102-5>
- [21] 陈耀智, 张成文, 齐银琢, 等. 采用 fluency、viatorr 覆膜支架行 tips 治疗乙型肝炎肝硬化门静脉高压的临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 25-29.
- [22] Dariushnia, S.R., Haskal, Z.J., Midia, M., *et al.* (2016) Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **27**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.09.018>
- [23] Hung, M.L. and Lee, E.W. (2019) Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Portal

- Hypertension: Review and Update of the Literature. *Clinics in Liver Disease*, **23**, 737-754. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.004>
- [24] Kuhn-Fulton, J., Trerotola, S.O., Harris, V.J., *et al.* (1996) Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedure: Efficacy of 10-mm versus 12-mm Wallstents. *Radiology*, **199**, 658-664. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.3.8637983>
- [25] Huang, Z., Yao, Q., Zhu, J., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (Tips) Created Using Covered Stents of Different Diameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **102**, 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.11.004>
- [26] Wang, Q., Lv, Y., Bai, M., *et al.* (2017) Eight Millimetre Covered Tips Does Not Compromise Shunt Function But Reduces Hepatic Encephalopathy in Preventing Variceal Rebleeding. *Journal of Hepatology*, **67**, 508-516. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.006>
- [27] Riggio, O., Ridola, L., Angeloni, S., *et al.* (2010) Clinical Efficacy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Created with Covered Stents with Different Diameters: Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Hepatology*, **53**, 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.033>
- [28] Garcia-Tsao, G., Abraldes, J.G., Berzigotti, A. and Bosch, J. (2017) Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **65**, 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
- [29] Sauerbruch, T., Mengel, M., Dollinger, M., *et al.* (2015) Prevention of Rebleeding from Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology*, **149**, 660-668.E661. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.011>
- [30] Tejedor-Tejada, J., Fuentes-Valenzuela, E., Garcia-Pajares, F., *et al.* (2021) Long-Term Clinical Outcome and Survival Predictors in Patients with Cirrhosis after 10-mm-Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Gastroenterología y Hepatología*, **44**, 620-627. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.10.018>
- [31] Luo, X., Wang, X., Zhu, Y., *et al.* (2019) Clinical Efficacy of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Created with Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Stent-Grafts: 8-mm versus 10-mm. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **42**, 737-743. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02162-4>