

## 不同蔗糖铁注射液用于骨科围手术期贫血的效果及费用比较

官海静<sup>1</sup>, 周宗科<sup>2</sup>, 刘腾<sup>1</sup>, 赵志刚<sup>1\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100070; 2. 四川大学华西医院 骨科, 成都 610041

**【摘要】目的** 研究原研蔗糖铁注射液对比仿制蔗糖铁注射液治疗骨科围手术期缺铁性贫血患者的有效性和经济性。**方法** 回顾性收集2018年1月至2020年10月13个省(直辖市)23家三级甲等综合医院处方过蔗糖铁患者临床资料,将样本分为原研药组和仿制药组,采用倾向性评分匹配对混杂因素进行控制,比较两组患者血红蛋白水平变化、住院天数和医疗费用。**结果** 经过1:1倾向性评分匹配,每组各有200例样本。原研药组患者相比仿制药组患者,血红蛋白水平恢复程度更好( $-1.48\text{ g/L}$ 比 $-8.73\text{ g/L}$ ,  $P=0.001$ ),平均住院天数更短( $16.51\text{ d}$ 比 $19.48\text{ d}$ ,  $P=0.003$ );同时,两组患者的平均住院总费用差异无统计学意义( $66\,841\text{ 元}$ 比 $65\,773\text{ 元}$ ,  $P=0.707$ )。**结论** 与仿制药相比,原研蔗糖铁注射液治疗骨科围手术期缺铁性贫血的短期效果更好,同时住院费用无差异。

**【关键词】** 蔗糖铁注射液;原研药;仿制药;真实世界研究

**【中图分类号】** R977.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)04-0032-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.007

## Effectiveness and medical expenditure of iron sucrose in the treatment of iron deficiency anemia during perioperative period of orthopedic surgery

GUAN Hai-jing<sup>1</sup>, ZHOU Zong-ke<sup>2</sup>, LIU Teng<sup>1</sup>, ZHAO Zhi-gang<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Department of Orthopedics, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of brand and generic iron sucrose injection in patients with iron deficiency anemia during the perioperative period of orthopedic surgery. **Methods** The clinical data of patients who had been prescribed iron sucrose was retrospectively obtained from the database from 23 tertiary hospitals of 13 provinces or municipalities directly under the Central Government from January 2018 to October 2020. Patients were divided into the Brand Group and Generic Group according to the actual clinical regimens. A propensity score matching and subgroup analysis were performed to compare hemoglobin levels change, the length of hospital stay, and direct medical cost between the two groups. **Results** After 1:1 propensity score matching, there were 200 samples in each group. Compared with patients in the Generic Group, patients in the Brand Group had better recovery of hemoglobin levels ( $-1.48\text{ g/L}$  vs.  $-8.73\text{ g/L}$ ,  $P=0.001$ ), and a shorter average hospital stay ( $16.51\text{ days}$  vs  $19.48\text{ days}$ ,  $P=0.003$ ). At the same time, the average total hospitalization expenses of the two groups were not statistically different (RMB  $66\,841$  vs RMB  $65\,773$ ,  $P=0.707$ ). **Conclusion** Compared with generic drugs, brand drug has better short-term effect in the treatment of perioperative iron deficiency anemia in orthopedics, and there was no difference in hospitalization expenses.

**【Key words】** iron sucrose injection; brand drug; generic drug; real world study

贫血是骨科患者围手术期十分常见疾病,发生率约为12.8%~45.0%,最常见的贫血类型为缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)<sup>[1]</sup>。围手术期发生

贫血会导致术后感染率增加<sup>[2-3]</sup>、住院时间延长<sup>[4]</sup>,加重患者经济负担<sup>[5]</sup>。缺铁性贫血的治疗药物包括口服铁剂和静脉铁剂,静脉铁剂相比于口服铁剂可更快

\*通信作者:赵志刚,博士研究生,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail: 1022zzg@sina.com

地升高血红蛋白水平,尤其对于围手术期患者,可以更快满足患者需求并减少输血量<sup>[5-6]</sup>。多个国内外指南及专家共识中提到在术前与术后贫血患者均可采用静脉铁剂治疗,通常为蔗糖铁注射液静脉滴注<sup>[1,6-9]</sup>。蔗糖铁注射液临床效果已经得到广泛研究<sup>[10-13]</sup>。理论上,蔗糖铁注射液原研药与仿制药的临床效果应该相似或一致,但有研究表明,由于蔗糖铁注射液为非生物复合药物,属于一种复杂纳米药物,难以确定原研药与仿制药的活性成分、理化性质(粒径或表观分子量、粒度分布等)和体内药物暴露的等效性,因此在没有头对头临床研究证明等效的前提下,难以在临床和理化性质上认为原研药与仿制药等效<sup>[14-16]</sup>。本研究探讨蔗糖铁注射液原研药和仿制药在真实世界中的临床效果与医疗费用是否存在差异,以期为医保和卫生部门优化相关决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究使用的是来自我国13个省或直辖市的23家三级甲等或二级甲等综合医院数据库中,2018年1月至2020年10月使用了蔗糖铁注射液的骨科围手术期患者的相关数据。纳入标准:入院时年龄 $\geq 18$ 岁,骨科围手术期处方过蔗糖铁原研药或仿制药患者。排除标准:患者住院期间使用了多种铁剂,或罹患恶性肿瘤,或数据缺失,或数据核验逻辑错误。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 按照患者使用的蔗糖铁注射液类别进行分组,即使用仿制蔗糖铁注射液的患者为仿制药组,使用原研蔗糖铁注射液的患者为原研药组。

**1.2.2 观察指标** 回顾性收集住院患者的临床资料,包括人口学信息(性别、年龄、医保类型、就诊地区、就诊科室、住院时间、出院时间);诊断信息(诊断);手术信息(手术时间、术式、输血量);用药信息[促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)使用剂量、用药方案,蔗糖铁注射液使用剂量];实验室检查信息(用药前后血红蛋白水平以及术前术后、出院血红蛋白水平);医疗费用信息(总费用、材料费、检查费、检验费、治疗费、手术费、药费和其他费用)等。

**1.2.3 评价指标** 患者接受治疗前后血红蛋白水平

变化值、住院天数为效果指标,医疗费用指标包括单次住院总费用以及单次住院下的药品费用、检查检验费用、手术费用、治疗费用以及其他费用。考虑到患者接受手术之后,患者出院时的血红蛋白水平可能未恢复至入院时的水平,因此手术后与手术前的血红蛋白变化值有可能为负值。当负值为越小时,说明药物恢复血红蛋白的程度越好。

**1.2.4 统计分析** 由于纳入两组的患者不是随机分配,导致重要混杂因素在组间的分布不平衡,因此采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡组间混杂因素。即以处方原研药/仿制药为因变量,以人口学特征(如年龄、性别、所在地区、医保情况)、疾病严重程度(如用药前贫血程度、诊断、术式等)、治疗情况(用药方案、蔗糖铁注射液使用时间、蔗糖铁注射液使用剂量等)等相关变量作为自变量,通过logistics回归分析估计倾向性评分值,采用1:1临近匹配法进行匹配,卡钳值为倾向值标准差的1/5。对于正态计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率。本研究采用R语言3.6.3软件进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 基线情况

共纳入2017例患者,原研药组共1188例,仿制药组为829例。PSM匹配前,两组患者的地区分布、医保情况、用药方案、基线血红蛋白水平等差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。采用PSM匹配后,两组共匹配成功200对。在两组不平衡的协变量经匹配后均达到平衡,通过PSM各协变量的均衡性得到了明显提高( $P > 0.05$ ),见表1。

### 2.2 不同组别患者铁制剂的临床效果与医疗费用比较

**2.2.1 不同铁制剂的临床效果与医疗费用比较** 根据PSM匹配之后的样本分析发现,原研药组相比于仿制药组血红蛋白水平变化值差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。原研药组平均住院天数低于仿制药组( $P = 0.003$ ),原研药组的平均住院总费用与仿制药组差异无统计学意义( $P = 0.707$ ),见表2。

表1 两组患者临床特征匹配前后比较

临床特征	匹配前			匹配后		
	原研药组 ( <i>n</i> =1188)	仿制药组 ( <i>n</i> =829)	<i>P</i> 值	原研药组 ( <i>n</i> =200)	仿制药组 ( <i>n</i> =200)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	58.0±16.0	59.7±15.8	0.016	59.8±15.6	58.7±16.8	0.460
性别[ <i>n</i> (%)]			0.248			0.841
男	494(41.6)	367(44.3)		90(45.0)	93(46.5)	
女	694(58.4)	462(55.7)		110(55.0)	107(53.5)	
地区[ <i>n</i> (%)]			<0.001			0.382
东北	449(37.8)	3(0.4)		3(1.5)	3(1.5)	
东部	9(0.8)	95(11.5)		9(4.5)	10(5.0)	
西部	711(59.8)	731(88.2)		185(92.5)	187(93.5)	
中部	19(1.6)	0(0.0)		3(1.5)	0(0.0)	
医保情况[ <i>n</i> (%)]			<0.001			0.696
医保	1058(89.1)	672(81.1)		162(81.0)	166(83.0)	
自费	130(10.9)	157(18.9)		38(19.0)	34(17.0)	
医院级别[ <i>n</i> (%)]			0.513			0.127
三甲	1182(99.5)	822(99.2)		194(97.0)	199(99.5)	
二甲	6(0.5)	7(0.8)		6(3.0)	1(0.5)	
用药方案[ <i>n</i> (%)]			<0.001			0.834
仅使用铁剂	506(42.6)	491(59.2)		118(59.0)	119(59.5)	
铁剂+EPO	595(50.1)	175(21.1)		45(22.5)	50(25.0)	
铁剂+输血	53(4.5)	101(12.2)		25(12.5)	20(10.0)	
铁剂+输血+EPO	34(2.9)	62(7.5)		12(6.0)	11(5.5)	
用药前血红蛋白水平(g/L)	113.1±24.0	108.6±18.4	<0.001	112.3±4.7	108.2±21.4	0.075
蔗糖铁注射液用量(mg)	609.8±455.3	721.5±563.6	<0.001	735.5±601.9	738.0±588.3	0.967
手术至出院时间[ <i>n</i> (%)]			<0.001			0.441
≤7 d	417(35.1)	173(20.9)		46(23.0)	57(28.5)	
8~10 d	253(21.3)	214(25.8)		54(27.0)	52(26.0)	
>10 d	518(43.6)	442(53.3)		100(50.0)	91(45.5)	
手术方式[ <i>n</i> (%)]			<0.001			0.752
创伤骨科手术	388(32.7)	267(32.2)		80(40.0)	80(40.0)	
关节置换术	757(63.7)	275(33.2)		109(54.5)	104(52.0)	
脊柱手术	37(3.1)	284(34.3)		9(4.5)	14(7.0)	
其他	6(0.5)	3(0.4)		2(1.0)	2(1.0)	
蔗糖铁注射液使用时间[ <i>n</i> (%)]			<0.001			0.213
术后用药	364(30.6)	404(48.7)		59(29.5)	47(23.5)	
术前用药	824(69.4)	425(51.3)		141(70.5)	153(76.5)	

注:EPO表示促红细胞生成素。考虑篇幅原因,患者诊断信息没有在表中提及

**2.2.2 不同特征患者铁制剂临床效果与医疗费用比较** 女性、行关节置换术、用药前血红蛋白水平正常患者进行骨科围手术期使用原研药治疗贫血血红蛋白水平恢复程度显著优于仿制药组,平均住院时长短于仿制药组,平均住院总费用差异无统计学意义,见表3。

### 3 讨论

考虑到患者的输血和EPO使用对治疗结果和医疗费用的影响较大,本研究对患者的用药方案进行了分析和匹配,一共包括4种不同的用药方案:仅使用

表2 两组患者的临床效果与医疗费用比较

变量	原研药组 (n=200)	仿制药组 (n=200)	P值
临床效果指标			
△Hb(g/L)	-1.48	-8.73	0.001
住院天数(d)	16.51	19.48	0.003
医疗费用指标(元)			
住院总费用	66 841	65 773	0.707
药品费用	10 120	7122	0.004
手术费用	5482	5267	<0.001
治疗费用	28 141	20 198	0.062
检查检验费	5058	5513	<0.001
其他费用	18 037	27 672	<0.001

注:△Hb表示用药后血红蛋白水平-用药前血红蛋白水平

铁剂、铁剂联合EPO、铁剂联合输血、铁剂联合EPO和输血。研究发现,匹配之前两组患者的用药方案存在

统计学意义的差异( $P<0.001$ ),经过PSM匹配,两组患者的用药方案差异无统计学意义的( $P=0.834$ ),该变量的匹配效果较好。同时,由于数据可及性原因,本研究缺乏患者的具体输血数量、EPO用药时间和剂量等数据,因此难以对其进行更为精准的匹配,这可能会对研究结果造成影响。

目前,国内外许多研究通过真实世界数据对原研药与仿制药的临床效果与医疗费用进行分析<sup>[17-20]</sup>,但是,尚无基于中国患者使用蔗糖铁注射液原研与仿制在治疗骨科围手术期缺铁性贫血患者中的临床有效性与医疗费用的研究。国外有2篇研究对该问题进行了探索。一项西班牙的前瞻性研究采用自身前后对照方法,评估了静脉铁剂原研与仿制治疗对血液透析贫血患者促红细胞生成素与静脉铁剂量的影响。该研究发现,为实现自身前后稳定的血红蛋白水平,

表3 不同特征两组患者铁制剂临床效果与医疗费用比较

特征	临床效果指标		医疗费用指标(元)					
	△Hb(g/L)	住院天数(d)	住院总费用	药品费用	手术费用	治疗费用	检查费用	其他费用
性别								
女性								
原研药组	-0.70 <sup>s</sup>	14.95 <sup>s</sup>	68 551	9149 <sup>s</sup>	5072	32 483 <sup>s</sup>	4609 <sup>s</sup>	17 236 <sup>s</sup>
仿制药组	-8.45 <sup>s</sup>	18.93 <sup>s</sup>	65 148	6670	5017	23 151 <sup>s</sup>	5482 <sup>s</sup>	24 827 <sup>s</sup>
男性								
原研药组	-2.44 <sup>s</sup>	18.42	64 750	11 307 <sup>s</sup>	5984	22 834	5607	19 015 <sup>s</sup>
仿制药组	-9.06 <sup>s</sup>	20.13	66 491	7641 <sup>s</sup>	5554	16 800	5548	30 946 <sup>s</sup>
手术方式								
关节置换术								
原研药组	-6.45 <sup>s</sup>	14.17 <sup>s</sup>	73 570	8456 <sup>s</sup>	4611	39 445 <sup>s</sup>	4278 <sup>s</sup>	16 777 <sup>s</sup>
仿制药组	-11.93 <sup>s</sup>	19.12 <sup>s</sup>	75 072	6530 <sup>s</sup>	5661 <sup>s</sup>	25 292 <sup>s</sup>	5559 <sup>s</sup>	32 027 <sup>s</sup>
创伤骨科手术								
原研药组	2.76 <sup>s</sup>	18.94	54 789	12 142 <sup>s</sup>	4101	15 275 <sup>s</sup>	5954	17 314 <sup>s</sup>
仿制药组	-3.69	21.21	53 465	8016 <sup>s</sup>	4793	10 333 <sup>s</sup>	5533	24 788 <sup>s</sup>
用药前血红蛋白								
正常								
原研药组	-10.55 <sup>s</sup>	15.52 <sup>s</sup>	57 853	8938 <sup>s</sup>	4473	25 075	4986	14 379 <sup>s</sup>
仿制药组	-26.96 <sup>s</sup>	17.89 <sup>s</sup>	64 952	6030 <sup>s</sup>	5230	23 303	4927	25 460 <sup>s</sup>
轻度降低								
原研药组	-4.10	15.94	70 066	10 556 <sup>s</sup>	5267	30 516 <sup>s</sup>	4934	18 791 <sup>s</sup>
仿制药组	-4.52	20.20	66 826	7661 <sup>s</sup>	5352	17 829 <sup>s</sup>	5533	30 449 <sup>s</sup>
中重度降低								
原研药组	15.40	18.88	72 911	10 898	7223	27 875	5382 <sup>s</sup>	21 532
仿制药组	15.87	20.85	64 934	7948	5142	19 730	6565 <sup>s</sup>	25 548

注:△Hb表示用药后血红蛋白水平-用药前血红蛋白水平;<sup>s</sup>表示在该指标下,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )

患者使用仿制静脉铁剂的平均用量高于原研静脉铁剂(52.8 mg比34.7 mg,  $P < 0.001$ ),同时促红细胞生成素的平均用量也提高(每周30.6 mg比27.0 mg,  $P < 0.001$ )<sup>[21]</sup>。另一项基于法国单中心的观察性研究中,分析了蔗糖铁注射液原研与仿制治疗慢性血液透析贫血患者的临床有效性与相关成本的差异,研究发现两组效果相同,但仿制组贫血治疗相关成本更高<sup>[22]</sup>。本研究发现原研药组与仿制药组的次均住院总费用没有显著差异,出现这种结果的可能原因,一是原研药组药品费用显著高于仿制药组,同时床位相关费用较低,节约的住院天数未能转化为住院费用的节约;二是虽然本研究通过PSM方式对组间的混杂因素进行了控制,提高了两组样本的可比性,但可能仍然存在一些不可观测或未能获取的变量,导致原研药组与仿制药组患者存在异质性。

本研究也存在一定局限性。第一,对蔗糖铁注射液的疗效评价主要是对血红蛋白的恢复程度进行分析,并未涉及其他有效性指标,如铁蛋白、30 d死亡率等,同时对于药物的长期疗效由于受到数据限制也无法获取。第二,本研究虽然使用了PSM方法对混杂因素进行控制,但是仍有一些未观测到的混杂因素,如患者合并症情况、测量血红蛋白的具体时间、蔗糖铁注射液的疗程等,样本组间仍然可能存在混杂。第三,由于数据可得性的原因,研究未对两组的安全性进行评估。一般而言,研究安全性需要更大的样本量,且需要更长的观察时间。因此,未来需要开展前瞻性随机对照研究或观察性研究,进一步探索原研与仿制蔗糖铁注射液的临床与经济价值。

## 【参考文献】

- [1] 康鹏德, 黄强, 沈慧勇, 等. 中国骨科手术围手术期贫血诊疗指南[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(11): 833-840.
- [2] Rasouli MR, Restrepo C, Maltenfort MG, et al. Risk factors for surgical site infection following total joint arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(18): e158.
- [3] Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery[J]. Br J Surg, 2015, 102(11): 1314-1324.
- [4] Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients[J]. Br J Anaesth, 2014, 113(3): 416-423.
- [5] Smith RJ. The clinical and economic burden of anemia[J]. Am J Manag Care, 2010, 16 (Suppl): S59.
- [6] 赵玉沛. 普通外科围手术期缺铁性贫血管理多学科专家共识[J]. 中华外科杂志, 2020(4): 252-256.
- [7] Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency [J]. Anaesthesia, 2017, 72 (2): 233-247.
- [8] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (5): 358-362.
- [9] 周宗科, 翁习生, 向兵, 等. 中国髋、膝关节置换术加速康复——围术期贫血诊治专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2016, 9 (1): 10-15.
- [10] Shin HW, Park JJ, Kim HJ, et al. Efficacy of perioperative intravenous iron therapy for transfusion in orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. Plos One, 2019, 14 (5): e215427.
- [11] Xu H, Duan Y, Yuan X, et al. Intravenous iron versus placebo in the management of postoperative functional iron deficiency anemia in patients undergoing cardiac valvular surgery: a prospective, single-blinded, randomized controlled trial [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(11): 2941-2948.
- [12] Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients [J]. Transfusion, 2014, 54(2): 289-299.
- [13] Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. N Engl J Med, 2019, 380: 447-458.
- [14] Flühmann B, Ntai I, Borchard G, et al. Nanomedicines: The magic bullets reaching their target? [J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 128: 73-80.
- [15] Zheng N, Sun DD, Zou P, et al. Scientific and regulatory considerations for generic complex drug products containing nanomaterials [J]. AAPS J, 2017, 19(3): 619-631.
- [16] 李欣宇, 邱峰, 赵志刚. 纳米铁制剂: 非生物复合物(NBCD)仿制药的审批要求及临床对比性研究的重要性[J]. 药品评价, 2017, 14(14): 8-12.
- [17] 陈嘉宁, 王匀, 张慕华, 等. 左氧氟沙星仿制药与原研药用于非重症社区获得性肺炎的疗效及安全性回顾性对比研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(8): 4-7.
- [18] 杨珺, 石亚飞, 戚姝娅, 等. 仿制与原研培美曲塞治疗非小细胞肺癌疗效与安全性的比较研究[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23 (9): 468-473.
- [19] 弓晓皎, 吴鑫舜, 夏延哲, 等. 亚胺培南西司他丁钠仿制药及其原研药在社区获得性肺炎治疗中的有效性、安全性和经济性评价[J]. 今日药学, 2021, 31(3): 235-240.
- [20] Choi HJ, Kim DG, Kwak BJ, et al. Comparison of the long-term efficacy and safety of generic tacrolimus, Tacrobell, with Prograf in liver transplant recipients [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 295-301.
- [21] Agüera ML, Martín-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al. Efficiency of original versus generic intravenous iron formulations in patients on haemodialysis [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135967.
- [22] Pagès A, Portails C, Labadens I, et al. Cost-minimization analysis between intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in hemodialysis patients [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2020, 20(3): 281-287.

收稿日期: 2021-11-25

本文编辑: 杨昕