

Rapport nr. 3/2004

# Kostnader og nytte ved å erstatte trombololyse med PCI ved akutt hjerteinfarkt

---

En analyse basert på CORINOR-modellen  
(Coronary Intervention Model Norway)

# Forord

---

Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) publiserte i desember 2002 en rapport som sammenlignet effekten av PCI og trombolyse ved akutt hjerteinfarkt, og som konkluderte med at PCI ga et klart bedre behandlingsresultat.

Senteret har ønsket at også de helseøkonomiske konsekvensene av de ulike strategier skulle belyses. Det er derfor utviklet en simuleringsmodell for dette.

Arbeidsgruppen som har utarbeidet modellen har bestått av følgende personer:

Dr. med. Sigrun Halvorsen, Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål sykehus  
Dr. med. Ivar Sønnebø Kristiansen, Senter for medisinsk metodevurdering  
Cand. oecon Kristin Linnestad, Senter for medisinsk metodevurdering  
Cand. med. Kurt I. Myhre, Senter for medisinsk metodevurdering  
Dr. philos. Randi Selmer, Senter for medisinsk metodevurdering/Nasjonalt folkehelseinstitutt (leder)  
Cand. scient. Torbjørn Wisløff, Senter for medisinsk metodevurdering

SMM er nå del av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.  
Rapporten er drøftet i tidligere SMMs styringsgruppe, nå ekstern rådgivende gruppe.

Berit Mørland  
Direktør

Randi Selmer  
Prosjektleder

# Innhold

---

FORORD .....	2
INNHold .....	3
SMMs KOMMENTAR.....	5
INNLEDNING .....	7
METODE .....	10
Sensitivitetsanalyser .....	16
Litteratursøk.....	17
RESULTATER.....	18
Sensitivitetsanalyse.....	18
DISKUSJON .....	22
Metodeproblem .....	22
Hva har andre funnet? .....	24
Policy-implikasjoner .....	24
KONKLUSJON .....	26
ENGLISH SUMMARY.....	27
REFERANSER.....	28
Appendix 1. Tabeller .....	30
Table A1. Probability parameters .....	30
Table A2. Cost parameters .....	33
Appendix 2. Markov-modeller .....	36



# SMMs kommentar

---

## Bakgrunn og formål

Den foreliggende dokumentasjon tyder på at sykkelighet og dødelighet etter akutt ST-elevasjonsinfarkt er lavere ved PCI- enn ved trombolyse. Før PCI er å anse som udiskutablet primærstrategi, bør det imidlertid vurderes om Norges sykehusstruktur med til dels lang avstand fra lokalsykehus til invasivt senter som kan tilby PCI, kan bety at trombolyse i lokalsykehus gir bedre resultat fordi behandlingen kan innsettes tidligere. Dessuten er det et spørsmål om ressursinnsatsen ved PCI som primærstrategi står i et rimelig forhold til en bedre effekt, med andre ord om det er et rimelig forhold mellom kostnader og nytte.

I denne rapporten belyses forventede leveårsgevinster og ressursmessige konsekvenser av de to "rene" strategiene for behandling av hjerteinfarkt: trombolyse alene mot PCI alene.

## Metode

Undersøkelsen er en kostnad-effekt-analyse der kostnadene er målt i kroner og helseeffekten i leveår. Det er utviklet en simuleringsmodell for å studere dette. I modellen følges pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt gjennom forskjellige helsetilstander til alle er døde. Overganger mellom tilstander skjer etter nærmere angitte overgangssannsynligheter primært basert på SMMs tidligere rapport om PCI og trombolyse. I tillegg er sannsynligheter hentet fra epidemiologiske studier og ekspertvurdering. Til hver overgang og helsetilstand knyttes kostnader. Kostnadsparametre er basert på forbruk av ulike typer helsetjenestekomponenter og deres enhetskostnader. Det er lagt inn to scenarier med ulik avstand til lokalsykehus og senter som kan tilby PCI.

## Resultater

Forventet gjenstående levetid for en mann med akutt hjerteinfarkt i alder 65 år, er ifølge modellens "base-case-estimer" 8,3 år for PCI og 7,6 år for trombolyse, altså en leveårsgevinst på 0,7 år. De udiskonterte livstidskostnadene er lavere for PCI enn trombolyse i begge scenarier. PCI innebærer derfor både lavere kostnader og høyere forventet levetid enn trombolyse. Dette gjelder selv om vi varierer parametrene i modellen innenfor rimelige grenser.

## Diskusjon og konklusjon

Denne modellanalysen tyder på at PCI ved akutt ST-elevasjonsinfarkt representerer lavere kostnader såvel som bedre helseeffekt enn trombolyse. En leveårsgevinst på 0,7 år er i folkehelseperspektiv betydelig. Analysens konklusjon står fast selv om man endrer en rekke av dens forutsetninger innenfor realistiske grenser. En fullstendig overgang til primær PCI som strategi ved slike infarkter vil imidlertid kunne ha en rekke konsekvenser for personellbehov og organisering av helsetjenesten. Disse sekundære konsekvenser er ikke belyst i modellanalysen.

Når PCI synes å medføre lavere livstidskostnader enn trombolyse, har det bl.a. sammenheng med at behovet for sykehusbehandling avtar. Dersom denne frigjorte kapasitet ikke benyttes av andre pasienter, vil helsetjenestens kostnader gå ned etter innføring av PCI. Dersom den frigjorte kapasiteten tilbys andre pasienter, hvilket er sannsynlig, vil derimot innføring av PCI øke helsetjenestens totale kostnader.

I klinisk praksis kan det være aktuelt å kombinere trombolyse med akutt PCI, f. eks. ved å gi trombolyse i ambulansen eller på lokalsykehus og deretter sende pasienten videre til invasivt senter for tilleggsbehandling med PCI. Foreløpig er de kliniske data som kan understøtte en analyse av kombinerte strategier for svak til at vi har villet analysere den i vår modell. Når mer robuste data foreligger, vil det ikke være noe stort problem å modifisere modellen til å fange opp kombinasjoner.

# Innledning

---

Hjerteinfarkt er en viktig årsak til helsesvikt og død i industrialiserte land. Norsk Pasientregister (NPR) registrerte diagnosen akutt hjerteinfarkt ved 22 000 sykehusopphold i 2001<sup>1</sup>. Akutt hjerteinfarkt er hoveddiagnose ved ca 5000 dødsfall per år i Norge (1).

Akutt hjerteinfarkt oppstår ved at det dannes blodpropp som tilstopper en av hjertets kransårer (koronarkar). Det er vesentlig for pasientens prognose at blodforsyningen til den affiserte delen av hjertemuskulaturen gjenopprettes raskt og fullstendig (2).

Intravenøs behandling med trombolytiske medikamenter supplert med heparin og acetylsalicylsyre har lenge vært standardbehandling av hjerteinfarkt med ST-elevasjon (infarkt med markert EKG-forandring allerede i tidlig fase). I 2001 utgjorde ST-elevasjonsinfarktene omkring en fjerdedel av alle registrerte infarkter i Midt-Norge, og det var 1,6 pasienter/100 000 innbyggere/uke som fikk intravenøs trombolytisk behandling eller primær PCI (Stig Slørdahl, Hjerteinfarktregisteret i Midt-Norge, personlig meddelelse). Behandlingseffekten er godt dokumentert (3;4). Behandlingen er enkel å administrere og kan gis før pasienten kommer til sykehuset (prehospital trombolyse). Trombolytisk behandling gir gjenoppretting av normal blodtilførsel til hjertemuskulaturen hos bare halvparten av pasientene (2).

Mekanisk åpning av den tilstoppede arterien med angioplastikk (PCI, perkutan coronar intervensjon - tidligere kalt PTCA, perkutan transluminal koronar angioplastikk) er et alternativ til trombolytisk behandling. Flere randomiserte studier er gjennomført for å sammenligne trombolytisk behandling og primær PCI ved akutt hjerteinfarkt. En systematisk oversikt utført av Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) (5) konkluderte med at PCI er klart bedre enn trombolyse forutsatt at den gjøres av erfarne helsearbeidere. Viktige konklusjoner var at:

- Primær PCI er bedre behandling enn intravenøs trombolyse ved akutt ST-elevasjonsinfarkt hos pasienter innlagt ved invasivt senter.
- En metaanalyse av 17 randomiserte studier med til sammen 6 873 pasienter viser at primær PCI gir lavere dødelighet, færre reinfarkt og færre slagtilfeller. Den samlede forekomsten av død, reinfarkt og slag i akuttfasen blir halvert ved primær PCI. For hver 16. pasient behandlet med PCI fremfor trombolyse unngås en slik hendelse. Resultatene mer enn tolv måneder etter infarkt er også i favør av primær PCI.
- Pasienter innlagt ved lokalt sykehus uten PCI-laboratorium får et bedre behandlingsresultat når de transporteres til annet sykehus for primær PCI enn når de får trombolytisk behandling i lokalsykehuset. I studier hvor dette er vist har transporttiden vært under tre timer.

---

<sup>1</sup> ICD-10 diagnose I21 (Akutt hjerteinfarkt 1. gang) eller I22 (Akutt hjerteinfarkt 2. gang eller senere) som hoveddiagnose eller bidiagnose i NPRs avdelingsoppholdsfil.

- Transport av pasienter til invasivt senter i akuttfasen av hjerteinfarkt kan gjennomføres med lav risiko for komplikasjoner eller død underveis.
- Tidstap påvirker behandlingresultatet negativt både for primær PCI og trombolytisk behandling. Reduksjonen i effekt over tid er størst for trombolytisk behandling, og dette bidrar ytterligere til å forsterke effektforskjellen mellom de to behandlingsformer.
- Medikamentell forbehandling kan påvirke PCI-resultatet gunstig. Studier er i gang for å kartlegge hvordan medikamentell behandling (inklusive trombolytisk behandling) og PCI best kan kombineres.
- Det er dokumentert sammenheng mellom pasientvolum og behandlingresultat ved primær PCI. Dette gjelder både sykehus- og operatørvolum. Studier tyder imidlertid på at god kvalitet av behandlingen kan opprettholdes ved tett samarbeide mellom høyvolum- og lavvolumsentra (senter-satelitt modellen).

Den foreliggende dokumentasjon tyder altså på at sykелighet og dødelighet etter akutt ST-elevasjonsinfarkt er lavere ved PCI- enn trombolystestrategi. Før PCI er å anse som udiskutabel primærstrategi, bør imidlertid flere spørsmål belyses. For det første må det vurderes om Norges sykehusstruktur med til dels lang avstand fra lokalsykehus til kardiologisk senter som kan tilby PCI, kan bety at trombolyst i lokalsykehus gir bedre resultat fordi behandlingen kan innsettes tidligere. For det andre er det et spørsmål om ressursinnsatsen ved PCI som primærstrategi står i et rimelig forhold til en bedre effekt, med andre ord om det er et rimelig forhold mellom kostnader og nytte.

I flere av de randomiserte, kliniske studier av primær PCI er det vist at de samlede kostnader ligger på samme nivå eller blir lavere med PCI enn trombolyst de første 1-5 år etter hjerteinfarkt (6-10). Forklaringen på de lavere kostnader ved PCI er at den gir færre liggedager i sykehus, færre komplikasjoner og redusert behov for nye koronare intervensjoner. Det er ingen studier som har vist økte kostnader ved PCI. Så vidt vites er det imidlertid ikke publisert studier av kostnadene lenger ut i forløpet. Spørsmålet om kostnadseffektivitet er særlig komplisert i Norge fordi de lange avstandene både vil kunne redusere effekten av PCI og samtidig medføre betydelige merkostnader til transport. For det tredje må det vurderes om PCI bare skal tilbys ved de 5 universitetsklinikene, eller om andre større sykehus også bør tilby PCI. Valg av strategi kan således ha implikasjoner for norsk sykehusstruktur.

SMM gjorde allerede i 2002 en metodevurdering av primær PCI ved ST-elevasjonsinfarkt, og har således samlet inn en del av de grunnlagsdata som trengs for å besvare noen av de spørsmål som er nevnt ovenfor (5). SMMs styringsgruppe vedtok derfor å utvide prosjektet til også å omfatte økonomiske aspekter. Hensikten med dette var å undersøke kostnader og helseeffekter på kort og lang sikt ved primær PCI versus trombolyst. Det kan tenkes flere alternative strategier, som f.eks. trombolyst i lokalsykehus kombinert med påfølgende PCI i invasivt senter. Slike alternative strategier har ikke vært vurdert.

Undersøkelsen er en kostnad-effekt-analyse der kostnadene er målt i kroner og helseeffekten i leveår. Hensikten med en slik analyse er å kvantifisere merkostnader og meref-



fekt av én behandlingsstrategi i forhold til en annen. Ved å sammenligne merkostnadene og mereffekt ved ulike helsetiltak kan man få et bedre grunnlag for å prioritere slik at man får ”mest mulig helse” innenfor et begrenset helsebudsjett.

Analysen er gjort i helsetjenestens perspektiv, dvs. at bare kostnader som faller på helsetjenesten er inkludert i analysen. Derfor er såkalte indirekte kostnader (dvs. produksjonstap som følge av manglende arbeidsevne) ikke inkludert i undersøkelsen. Det ligger også utenfor målsettingen å belyse eventuelle effekter på sykehusstrukturen i Norge.

### **Noen sentrale begreper**

*Trombolyse:* intravenøst medikament løser opp blodproppen slik at blodstrømmen gjenopprettes

*PCI:* mekanisk åpning av tette blodårer i hjertet gjennom huden (perkutan koronar intervensjon)

*Invasivt senter:* Sykehus som kan tilby PCI

*Økonomiske evaluering:* En analyse der man beregner merkostnader og mereffekter av ett helsetiltak i forhold til et annet.

*Markovmodell:* En modell for å behandle gjentatte hendelser. Den består av flere tilstander og individene beveger seg mellom tilstander etter gitte sannsynligheter. Se Appendix 2 Markovmodeller.

*Sensitivitetsanalyser:* Analysene bygger på en rekke forutsetninger om kostnader og sannsynligheter. Ved sensitivitetsanalyser varieres disse parametrene innenfor visse grenser for å se om det endrer på konklusjonene. Ved enveis sensitivitetsanalyser varieres en og en parameter ad gangen.

*MonteCarlo-simuleringer:* Her gjøres et stort antall (typisk 10.000) repeterte analyser (”kjøringer”) av modellen. I hver kjøring varieres alle parameterverdiene. Hver enkelt parameterverdi i hver enkelt kjøring blir trukket tilfeldig fra en statistisk fordeling som er spesifisert på forhånd. På denne måten gjøres sensitivitetsanalyser der flere parametre varieres samtidig.

# Metode

---

Undersøkelsen er basert på en simuleringsmodell der man følger pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt til alle er døde. Modellen fanger opp kostnader som påløper i forløpet, og beregner forventet levetid med utgangspunkt i dødssannsynlighetene det første og alle etterfølgende år. Dette gjøres både for trombolysestrategien og for PCI-strategien, og modellen estimerer ulikhet i kostnader og levetid i de to strategier.

Modellen er et beslutningstre inkludert en Markovmodell (levetidsmodell) der vi følger pasientene over tid etter nærmere angitte overgangssannsynligheter (figur 1-3). Figur 1 viser modellen for de første 30 dager, figur 2 forløpet etter de første 30 dager, mens figur 3 viser modellen for hele forløpet, dvs en kombinasjon av de to andre figurene. Markovmodeller er nærmere omtalt i appendix 2.

Sentrale elementer i modellen er valg av utgangspunkt (pasienttype/problemstilling), aktuelle strategier, helsetilstander som pasientene kan være i og hendelser som kan oppstå.

Modellen tar utgangspunkt i pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt, 65 år gamle kvinner og menn. Resultatene blir presentert mest detaljert for menn.

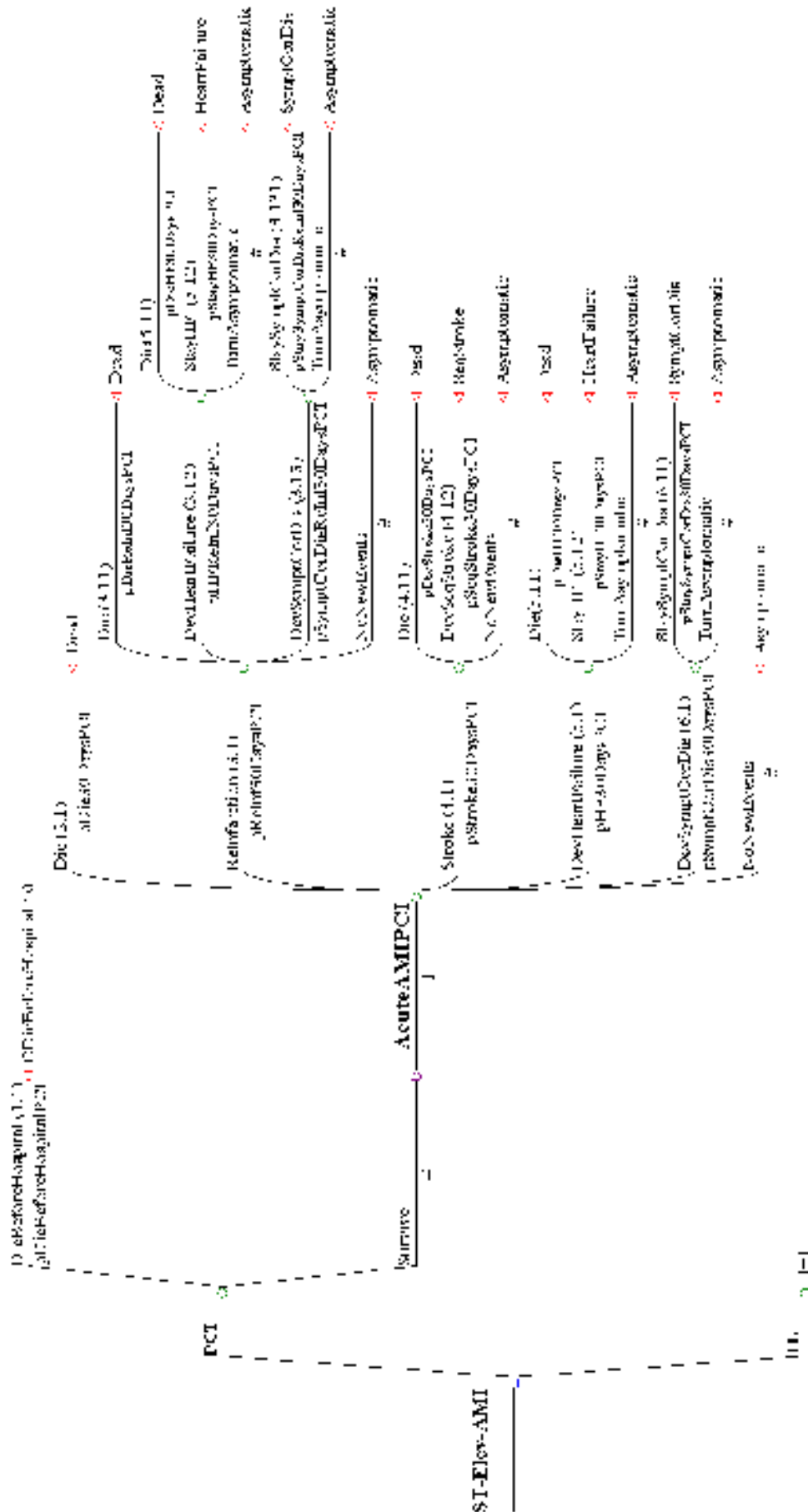
Sannsynlighetsparametrene er de samme for kvinner bortsett fra at de langsiktige dødelighetsratene etter det første året er noe lavere for kvinner i tråd med at normaldødeligheten er lavere. Man antar at det er en blanding av første- og senere-gangs infarkter. De to strategiene er PCI eller trombolys (TL). Aktuelle helsetilstander og hendelser er definert i Tabell 1 og i figur 1-3.

Figur 1-3 viser bare halve treet (dvs. PCI-strategien), men strukturen er nøyaktig den samme for trombolysestrategien, bare med andre overgangssannsynligheter og kostnader.

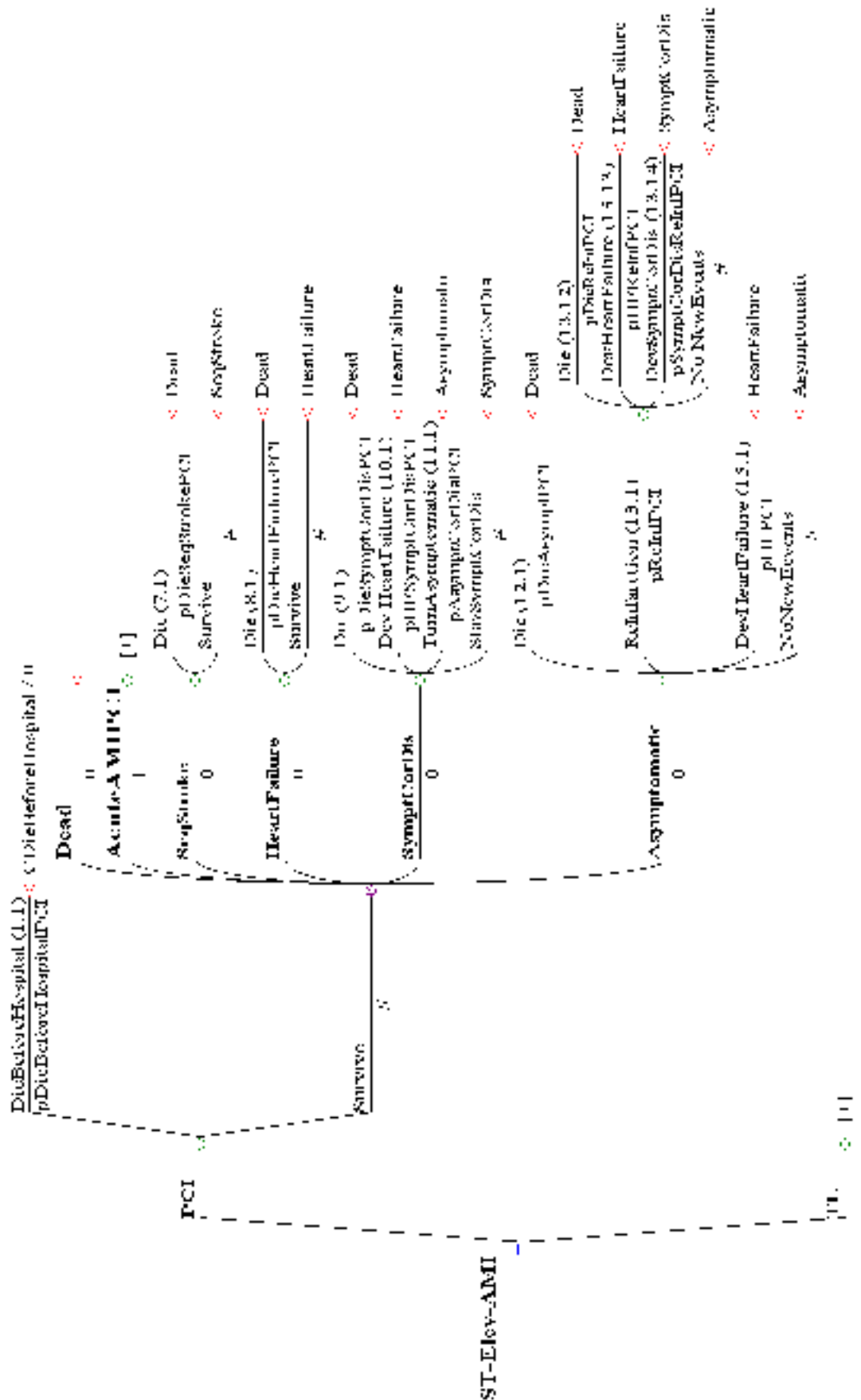
Simuleringen bygger på et stort antall parametre i form av sannsynligheter for hendelser og kostnader. Sannsynlighetsparametrene har symboler som begynner med  $p$  (Figur 1-3 og Tabell A1 i Appendix 1) og kostnader er symbolisert med  $C$  (TabellA2).

Selv om modellene inneholder mange parametre, er den en betydelig forenkling av virkeligheten. Man har lagt vekt på å få med de hendelser (overganger mellom tilstander) og tilstander som er viktig for sammenligningen av de ulike strategiene både med hensyn til forventet levetid og kostnader.

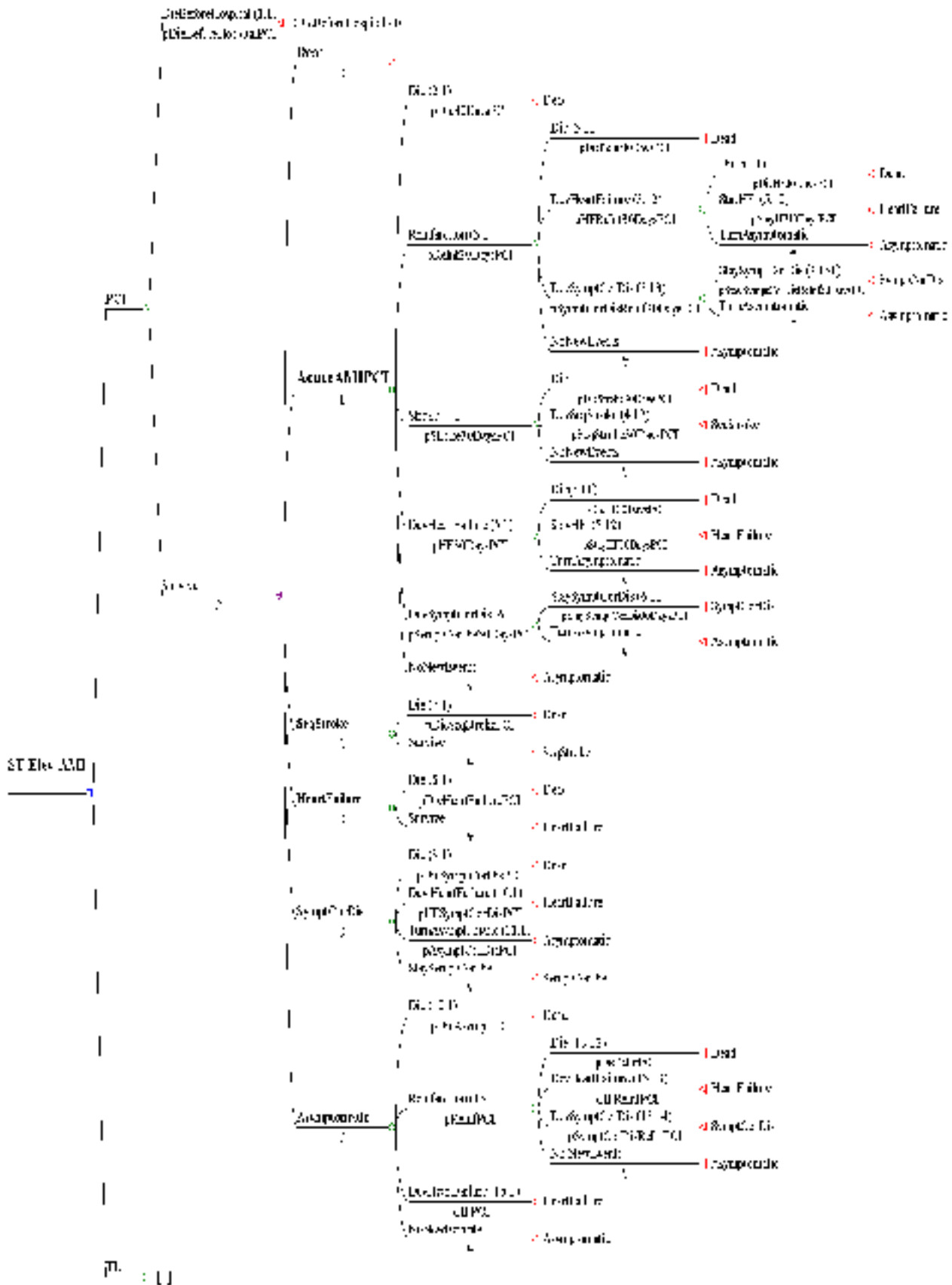
Figur 1. Markovmodell for forløpet etter akutt hjerteinfarkt. Første 30 dager. To strategier, PCI og trombolyse (TL). Bare PCI-strategien er synlig på figuren.



Figur 2. Markovmodell for forløpet etter akutt hjerteinfarkt. Etter de første 30 dager. To strategier, PCI og trombolyse (TL). Bare PCI-strategien er synlig på figuren.



Figur 3. Markovmodell for forløpet etter akutt hjerteinfarkt. Hele forløpet. To strategier: PCI og trombolyse. Bare PCI-strategien er synlig på figuren.



**Tabell 1. Definisjon av tilstander og hendelser i simuleringmodellen for forløp etter akutt hjerteinfarkt.**

<b>Parameter</b>	<b>Definisjon</b>
<b><u>Tilstander</u></b>	
AcuteAMI PCI eller AcuteAMITL	Tilstand med akutt hjerteinfarkt, ankommet til sykehus i live
SeqStroke	I live med alvorlige følgetilstander etter gjennomgått hjerneslag
HeartFailure	I live med hjertesvikt (ejeksjonsfraksjon under 40% eller innlagt sykehus med hjertesvikt)
SymptCorDis	I live med symptomatisk koronarsykdom (angina mm)
Asymptomatic	Frisk uten symptomer
Dead	Død
<b><u>Hendelser</u></b>	
<b><i>Forste 30 dager:</i></b>	
DieBefore Hospital	Død før man kommer til sykehus
Survive	Ankommet sykehus i live
<i>For dem som har ankommet sykehus i live:</i>	
Die	Dø uten reinfarkt, slag, hjertesvikt eller symptomatisk koronarsykdom
Reinfarction	Få et nytt infarkt
Stroke	Rammes av hjerneslag
DevHeartFailure	Utvikle hjertesvikt
DevSymptCorDis	Utvikle symptomatisk koronarsykdom (angina mm)
NoNewEvents	Pasienten blir frisk og asymptomatisk
<b><i>Etter 30 dager:</i></b>	
Die	Dø er lagt inn som overgangsmulighet for alle tilstander
Reinfarction	Få et nytt infarkt blant asymptomatiske
DevHeartFailuer	Utvikle hjertesvikt for pasienter med symptomatisk koronarsykdom (SymptCorDis), blant pasienter som har fått et nytt infarkt eller blant asymptomatiske pasienter
DevSymptCorDis	Utvikle symptomatisk koronarsykdom blant pasienter etter reinfarkt
TurnAsymptomatic	Pasienter med symptomatisk koronarsykdom blir asymptomatiske
NoNewEvents	Pasienten forblir asymptomatisk

Pasientene kan ha flere hendelser i løpet av de første 30 dager, f.eks. utvikling av både reinfarkt og hjertesvikt eller symptomatisk koronarsykdom. Dette er lagt inn i modellen med flere grener utover mot høyre. Ved slutten av hver gren angis hvilken tilstand pasienten er i ved start av neste tidsintervall. Det første tidsintervallet er 30 dager, det neste er 335 dager (fra dag 31 til dag 365), mens alle etterfølgende intervaller er ett-årige.

Overgangssannsynlighetene er såvidt mulig basert på meta-analysene i SMM-rapporten (5). Artiklene fra de randomiserte kliniske undersøkelsene som inngår her, rapporterer død, reinfarkt og eventuelt andre hendelser på kort sikt (ca 30 dager), etter ett år og eventuelt etter lengre tids oppfølging (2-5 år). Disse data er lagt inn i modellen som 30-dagers sannsynligheter og det påfølgende års overgangssannsynligheter. Variasjon i rapportering gir noe usikkerhet i sannsynlighetene, men denne usikkerheten gjelder såvel

PCI- som trombolysestrategien. Det er forutsatt at sannsynligheten for død etter et slag er lik sannsynligheten for død etter et reinfarkt slik at den totale dødelighet og kombinert endepunkt blir slik som den er rapportert i de kliniske studiene.

En rekke av de parameter-estimer som er nødvendig for å bruke modellen, kan ikke fremskaffes fra de kliniske studiene. Disse estimer er basert på drøfting i gruppen med påfølgende ”expert opinion” (se Tabell A1 i appendix 1).

Oversikt over kostnadsparametre er gitt i Tabell 2 og nærmere beskrevet med referanser i appendix 1.

**Tabell 2. Definisjon av kostnader knyttet til tilstander og hendelser i simuleringsmodellen for forløp etter akutt hjerteinfarkt.**

Parameter	Definisjon
<b>Første 30 dager</b>	
CDieBeforeHospital	Kostnader knyttet til utrykning til pasienter som dør før sykehus
CAcuteAMIPCI / CAcuteAMITL	Kostnader knyttet til behandling av det første infarkt, dvs knyttet til tilstanden AcuteAMIPCI eller AcuteAMITL
CTransPCI / CTransPTL	Transportkostnader forbundet med første infarkt
<b>Komplikasjoner</b>	
CRainfarction30DaysPCI/TL	Tilleggs kostnader knyttet til gjennomgått reinfarkt
CStroke30DaysPCI/TL	Tilleggs kostnader knyttet til gjennomgått slag
CDevHeartFailure30DaysPCI/TL	Tilleggs kostnader knyttet til utvikling av hjertesvikt
CDevSymptCorDis30DaysPCI/TL	Tilleggs kostnader knyttet til utvikling av symptomatisk koronarsykdom
<b>Etter 30 dager</b>	
CRainfarctionPCI/TL	Kostnader knyttet til behandling av nytt infarkt etter de første 30 dager
<b>Årlige kostnader:</b>	
CSeqStroke	Årlige kostnader ved å ha alvorlige følgetilstander etter hjerneslag
CHeartFailure	Årlige kostnader ved å ha hjertesvikt
Casymptomatic	Årlige kostnader ved å være i asymptomatisk tilstand
CSymptCorDis	Årlige kostnader ved å ha symptomatisk koronarsykdom

Alle kostnadsparametre i modellen er basert på forbruk av ulike typer helsetjenestekomponenter og deres enhetskostnader. Det er f.eks. antatt at når pasienter lever ett år med hjertesvikt, vil hun/han være innlagt én gang på sykehus, gå tre ganger til lege og bruke et antall medikamenter. Den totale kostnad (*CHeartFailure*) er da en funksjon av antall tjenester/komponenter og deres enhetskostnader. Da det ikke finnes rutinedata for forbruk av helsetjenester ved ulike hendelser og tilstander knyttet til koronar hjertesykdom, er kostnadsparametrene basert på antagelser om ressursforbruk utfra norske erfaringer som prosjektgruppen innehar eller ved konsultasjon med andre eksperter.

Enhetskostnader for sykehusinnleggelse er basert på norske DRG-beregninger, for poliklinikkbesøk og legebesøk på poliklinikkstakster og Normaltariffen 2003-2004, og

for medikamentpriser hentet fra Felleskatalogen. Kostnader ved helikoptertransport er basert på opplysninger fra Norsk Luftambulansse, og kostnader til bilambulansse på data fra Helse Midt-Norge.

#### **To scenarier:**

For å kunne analysere ulikheter i kostnader og effekter for pasienter som bor nær, henholdsvis langt borte fra sykehus, analyseres to scenarier.

1. Pasienten bor i en avstand av max 20 km til senter med tilbud om akutt PCI. Da er parameteren CTranspPCI og CtransportTL begge 1500 kroner (bilambulanssekostnad i en middels norsk by)
2. Pasienten bor 300 km fra senter med tilbud om akutt PCI og 20 km fra lokalt sykehus. Nå koster helikoptertransport til invasivt senter (CTranspPCI) 38.990 kroner mens bilambulansse til lokalt sykehus (CTranspTL) koster 1500.

### **Sensitivitetsanalyser**

For å belyse effekten av endringer i forutsetningene analysen bygger på (modell-parametrene), er det gjort énveis sensitivitetsanalyser av alle parametre. Her endres enkeltvis alle parametre i modellen oppover og nedover innenfor de spesifiserte intervaller (se Tabell A1 og A2 i Appendiks 1) for å se effekten på kostnader og levetid.

Dersom man endrer på mange parametre samtidig, vil effekten på såvel kostnader som overlevelse kunne endres betydelig. For å belyse dette er det gjort en Monte-Carlo-simulering. Her gjøres et stort antall (typisk 10.000) repeterte analyser ("kjøringer") av modellen. I hver kjøring varieres alle parameterverdiene. Hver enkelt parameterverdi i hver enkelt kjøring blir trukket fra en statistisk fordeling som er spesifisert på forhånd. Man kan f.eks. spesifisere at en kostnad er normalfordelt, at den i gjennomsnitt er 10.000 kroner med et standardavvik på 1.000 kroner. Det vil i praksis si at i de fleste kjøringer vil denne kostnadsparameter ha en verdi i intervallet 8.000-12.000 kroner, men mer ekstreme verdier vil også forekomme. Tilsvarende gjøres for alle parametre, og man beregner kostnader og effekter for hvert sett av trukne verdier. Tilfeldighetene i de 10.000 trekningene vil gjøre at noen kjøringer har parametre med ekstreme verdier som trekker i én retning. Monte-Carlo simuleringen vil således gi et inntrykk av hvor sannsynlig det er at man får et samlet analyseresultat som avviker mye fra hovedkonklusjonen.

I Monte Carlo-simuleringen velger man type statistisk fordeling (f.eks. normalfordeling, betafordeling, etc.) ut fra kjennskap til usikkerheten i parameteren. Kostnader og relative risikoer ble modellert med normalfordelinger, mens de fleste øvrige ble modellert med betafordeling. Betafordeling innebærer at det kun trekkes verdier mellom 0 og 1 som er særlig relevant for sannsynligheter. Forøvrig vil fordelingen ligne en Normalfordeling, med unntak av verdier nær 0 og 1. Fordelingen er skjevt fordelt for sannsynligheter nær 0 og 1, mens den er nærmere symmetrisk rundt 0,5. I to tilfeller var det imidlertid en viss sannsynlighet for å få sannsynligheter større enn 1. Her ble fordelingene gjort om til triangulære, og øvre grense justert noe, for å unngå at modellen ikke kunne analyseres.



## Litteratursøk

For å finne publikasjoner som spesifikt analyserte kostnadseffektiviteten ved PCI ved akutt hjerteinfarkt, søkte vi både i Medline (med søkestrategien "PCI AND cost-effectiveness") og i databasen OHE-HEED (med søkestrategien "PCI OR PTCA") som bare omfatter økonomisk evaluering. Vi ekskluderte økonomiske studier som spesifikt vurderte medikamentelle tilleggsintervensjoner eller stenter ved PCI fordi de belyser en annen problemstilling enn vi tar opp.

# Resultater

---

Forventet gjenstående levetid for en mann med akutt hjerteinfarkt i alder 65 år, vil være henholdsvis 8,3 og 7,6 år med PCI og trombolyse. For scenario 1 (pasienten er i nærheten av invasivt senter når hjerteinfarkt inntreffer) vil den gjennomsnittlige udiskonterte livstidskostnad være 162 000 kr med PCI og 234 000 med trombolyse, mens de tilsvarende kostnader vil være 192 000 og 234 000 med PCI og trombolyse i scenario 2 (pasienten er langt fra invasivt senter).

Hvis vi bare ser på dem som ankommer sykehus i live, vil gjennomsnittlig levetid være 10,3 og 9,5 år med PCI og trombolyse (Tabell 3). 30-dagers dødelighet og 1-årsdødelighet vil være henholdsvis 5% og 12% med PCI og 7% og 16% med trombolyse (Tabell 3). De totale kostnader i scenario 2, etter 30 dager, 1 år og 5 år, vil være 89 763, 104 293 og 148 687 for PCI og 59 769, 80 073 og 145 251 for trombolyse. PCI - strategien er altså litt dyrere enn trombolyse de første årene etter infarkt i scenario 2. Etter fem år er de samlede kostnader ved trombolyse høyere. I scenario 1 er PCI billigere over hele forløpet (ikke vist).

Tilsvarende analyser for kvinner gir de samme estimatene på kort sikt. Fordi kvinner har en lavere dødelighet på lengre sikt, blir forventet gjenstående levetid noe høyere, 10,5 og 9,8 år for de to strategiene i følge modellen.

## Sensitivitetsanalyse

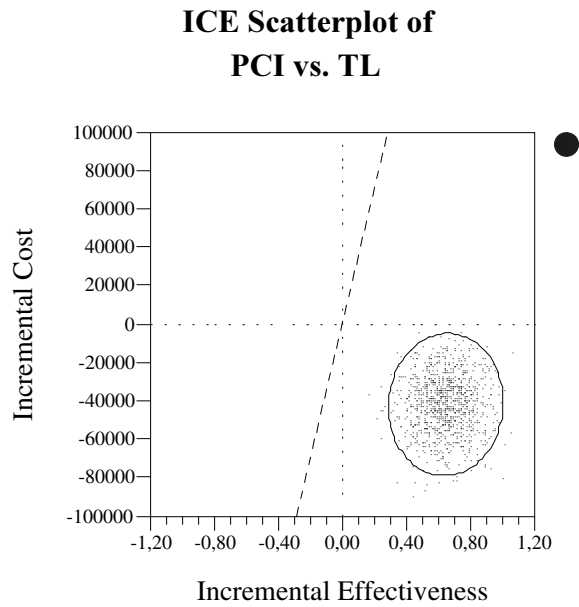
Hovedkonklusjonen er at PCI innebærer såvel lavere kostnader som høyere forventet levetid enn trombolyse enten pasienter er nær eller fjernt fra PCI-enhet når infarkt oppstår. For å undersøke hvor robuste disse konklusjonene er i forhold til modellantagelsene, har vi variert ett og ett parameterestimat innenfor rimelige grenser (se Tabell A1 og A2 i appendix 1) i såkalte én-veis sensitivitetsanalyser. Ingen av de estimatene vi hadde valgt, endret på konklusjonen om at PCI har lavere kostnader og høyere helsegevinst, dvs. at PCI er en dominant strategi.

Dersom man antar at sannsynligheten for å utvikle symptomatisk koronarsykdom er den samme for trombolysepasienter og PCI-pasienter, vil de forventede livsløpskostnadene være omtrent like for de to strategiene i scenario 2, mens effekten i vunne leveår fortsatt er større for PCI.

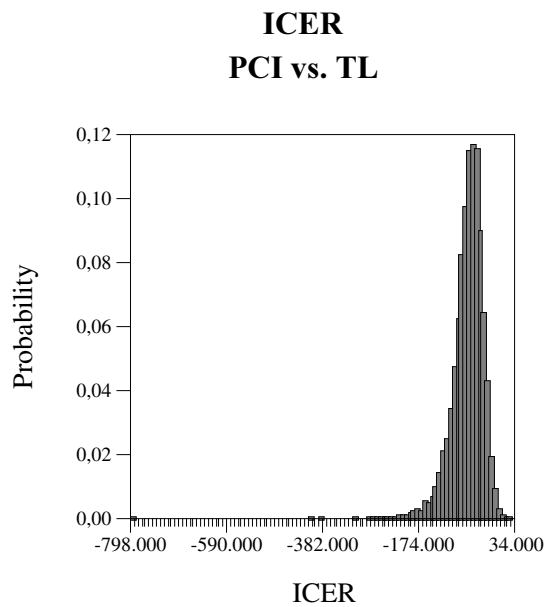
**Tabell 3. Simulering av kostnader og leveår og sannsynlighet for å være i live ved start av hvert tidsintervall. Mann 65 år ved hjerteinfarkt, i live ved ankomst til sykehuset. PCI og trombolyse.**

Intervall	PCI				Trombolyse			
	Kumulative kostnader	Kumulativt antall leveår per person	Død	I live ved start av intervall	Kumulative kostnader	Kumulativt antall leveår per person	Død	I live ved start av intervall
<i>Forste år</i>								
0-30 dager	89763	0.080	0.000	1.000	59769	0.080	0.000	1.000
30 dager –1 år	104293	0.951	0.053	0.947	80073	0.933	0.073	0.927
<i>Påfølgende år</i>								
2	116010	1.825	0.126	0.874	96782	1.776	0.157	0.843
3	127362	2.664	0.162	0.838	113337	2.576	0.199	0.801
4	138271	3.462	0.202	0.798	129541	3.331	0.245	0.755
5	148687	4.217	0.245	0.755	145251	4.039	0.292	0.708
6	158587	4.929	0.288	0.712	160379	4.699	0.340	0.660
7	167877	5.592	0.337	0.663	174718	5.307	0.392	0.608
8	176609	6.211	0.382	0.618	188325	5.868	0.439	0.561
9	184749	6.782	0.428	0.572	201112	6.381	0.487	0.513
10	192318	7.310	0.473	0.527	213094	6.849	0.532	0.468
11	199236	7.788	0.522	0.478	224112	7.269	0.580	0.420
12	205534	8.219	0.569	0.431	234209	7.644	0.625	0.375
13	211162	8.601	0.618	0.382	243288	7.974	0.671	0.329
14	216109	8.933	0.667	0.333	251328	8.258	0.715	0.285
15	220410	9.219	0.714	0.286	258376	8.502	0.757	0.243
16	224105	9.462	0.758	0.242	264498	8.707	0.794	0.206
17	227265	9.666	0.796	0.204	269802	8.880	0.827	0.173
18	229865	9.830	0.835	0.165	274244	9.021	0.859	0.141
19	231980	9.961	0.869	0.131	277937	9.135	0.887	0.113
20	233655	10.062	0.899	0.101	280945	9.224	0.911	0.089
21	234959	10.138	0.924	0.076	283367	9.293	0.931	0.069
22	235953	10.194	0.945	0.055	285291	9.346	0.947	0.053
23	236707	10.234	0.960	0.040	286815	9.386	0.960	0.040
24	237270	10.262	0.972	0.028	288016	9.416	0.970	0.030
25	237682	10.281	0.981	0.019	288945	9.439	0.977	0.023
26	237982	10.294	0.987	0.013	289663	9.456	0.983	0.017
27	238185	10.302	0.992	0.008	290188	9.468	0.988	0.012
28	238329	10.307	0.995	0.005	290584	9.477	0.991	0.009
29	238427	10.310	0.997	0.003	290871	9.483	0.994	0.006
30	238497	10.311	0.998	0.002	291086	9.487	0.995	0.005
31	238547	10.313	0.999	0.001	291246	9.491	0.997	0.003
32	238581	10.313	0.999	0.001	291360	9.493	0.998	0.002
33	238605	10.314	0.999	0.001	291443	9.495	0.998	0.002

**Figur 4. Monte-Carlo-simulering: Merkostnad og mereffekt av å erstatte trombolyse med PCI I 10,000 repeterte analyser.**



**Figur 5. Monte-Carlo-simulering: statistisk fordeling av kostnad per vunnet leveår. Negativ verdi betyr at PCI er kostnadsbesparende.**



Hvis vi bare studerer dem som ankommer sykehuset i live, er forventet udiskonterert livstidskostnad 239 000 for PCI og 291 000 for trombolyse. Den forventede totale udiskontererte gevinst over livsløpet er altså 52 000 kr med PCI versus trombolyse. En isolert økning av transportkostnadene ved PCI fra kr 39 000 til kr 91 000 fører til samme total kostnad for de to strategiene. Men vi merker oss at kostnadene knyttet til PCI kommer tidligere i forløpet enn med trombolyse.

Totalt var det usikkerhet rundt 50 verdier i modellen. Det ble kjørt en Monte Carlo-simulering av alle variabler som det var usikkerhet rundt, og antall repetisjoner var 10 000. Altså ble det for hver av de 10 000 gangene trukket en verdi for hver variabel, og regnet ut kostnader og effekter. Vanligvis kan man regne ut gjennomsnittlig kostnadseffektivitet, og et område som denne varierer innenfor. Her gir imidlertid PCI både besparelser og økt levetid i alle de 10 000 tilfellene. Dette kan man blant annet se av figur 4, der man ser at å bytte fra en trombolyse-strategi til en PCI-strategi i nesten alle tilfeller vil føre til økt nytte og mindre kostnader. Fordelingen av verdiene for den økte kostnadseffektiviteten er, som man kan se av figur 5, nesten alltid negativ, kun 16 av 10 000 verdier er positive. Altså vil hvert vunnet leveår føre til mellom 797 856 kroner i besparelser og 18 098 i merkostnader.

Ved litteratursøk identifiserte vi ingen økonomiske analyser som vurderte trombolyse versus PCI ved akutt ST-elevasjonsinfarkt, der helseøkonomi er den primære problemstilling. Fra andre søk kjente vi imidlertid til én publisert økonomisk analyse (8).

# Diskusjon

Hovedkonklusjonen av disse beregningene er at PCI gir lavere kostnader og lavere dødelighet selv om de initielle kostnadene ved PCI er litt høyere ved lang transportvei. PCI synes å øke forventet levealder med 0,7 år tilsvarende ca 10%. Denne konklusjonen står fast selv om man i betydelig grad endrer forutsetningene i en retning som favoriserer trombolyse.

Når det gjelder analyser av scenariet for pasienter som bor langt fra sykehus, har vi antatt at fordelen med PCI ikke reduseres av transportforsinkelsen. Det finnes ingen kliniske studier som kan bekrefte eller avkrefte denne antagelsen. I DANAMI-studien var median kjøretid 32 minutter, median transporttid 67 minutter (kjøretid pluss tid til mobilisering av transport). Ved lengre transportvei finnes ikke dokumentasjon. Sensitivitetsanalysene tyder på at hovedkonklusjonen står fast selv om effekten av PCI skulle reduseres noe ved lang transporttid til PCI-senter. Hvis imidlertid tiden til PCI forlenges med mer enn 1 time fra det tidspunkt trombolyse kan gis, kan lett resultatene bli i favør av trombolyse.

I denne analysen har vi sammenliknet PCI alene mot trombolyse alene ("rene" strategier). I klinisk praksis kan det være aktuelt å kombinere disse strategiene, f.eks. ved å gi trombolyse i ambulansen eller på lokalsykehus og deretter sende pasienten videre til invasivt senter for tilleggsbehandling med PCI. Foreløpig er de kliniske data som kan understøtte en analyse av kombinerte strategier for svak til at vi har villet analysere den i vår modell. Når mer robuste data foreligger, vil det ikke være noe stort problem å modifisere modellen til å fange opp kombinasjoner.

Vår analyse tyder på at pasientenes forventede ("gjennomsnittlige") levetid kan økes med 0,7 år ved å velge primær PCI i stedet for trombolyse. Dette er en betydelig leveårsgevinst og forstås bedre dersom man sammenligner med den generelle forventede levetid for 65-årige menn. Denne har økt med 1,7 år i perioden 1971-2002 (kilde: Statistisk Sentralbyrå). Gevinsten ved PCI er også større enn det som har vært beregnet for effekten av livsstilsintervensjoner som endrede mosjons- og kostholdsvaner.

Det er en betydelig variasjon i transportmønster for pasienter som får akutt hjerteinfarkt. Vi mener imidlertid at de to scenarier som er belyst i modellen (20 km og 300 km fra PCI-laboratorium), vil dekke et bredt spekter av aktuelle muligheter.

## Metodeproblem

Det ideelle design for en norsk undersøkelse av problemstillingen ville være en randomisert studie der man registrerte overlevelse og all ressursbruk over en 15-20 års periode. En slik undersøkelse ville ikke være etisk forsvarlig eller praktisk gjennomførbar. I DANAMI-studien (11) planlegges det å gjøre kostnad-nytte-analyser etter 30 dager, 1, 3 og 5 år, men resultater herfra vil ikke komme før etter flere år, og er uansett ikke direkte overførbare til norske forhold av geografiske og andre årsaker. I mangel av en norsk randomisert undersøkelse kan en simuleringsmodell bidra til å få innsikt i problemstillingen, men denne metoden har også betydelige svakheter. Flere av risikoestimatene er tildels meget usikre. Dette gjelder særlig sannsynligheter som ikke blir rutinemessig rapportert i de kliniske studier eller sannsynligheter mer enn 1-2 år ut i forløpet.

Dessverre rapporteres ikke sannsynlighetene for alle hendelser eller kombinasjoner av dem i de kliniske studier. Dette gjelder f.eks. hjertesvikt og symptomatisk koronarsykdom (angina pectoris). Estimatenes er her basert på studiene i PCI-rapporten så langt de er angitt i artiklene. Andelen som utvikler symptomatisk koronarsykdom er antatt å være identisk med andel som får ny ikke-planlagt koronar intervensjon, slik som ny PCI eller bypassoperasjon. PCI både med og uten stenter er brukt i de kliniske studier. Det er mye som tyder på at behovet for ny koronar intervensjon vil avta ved bruk av ”drug-eluting stents” (12). Studier etter denne viser det samme (13-15). Vi har ikke tatt hensyn til dette i modellen. Redusert behov for ny koronar intervensjon ved PCI, betyr at kostnadsforskjellen mellom PCI og trombolyse er underestimert. På den annen side er ”drug-eluting stents” dyrere. Trombolysestrategien har også gjennomgått en utvikling.

Slike modeller vil alltid være en forenkling av virkeligheten. I det virkelige liv er det utallige muligheter av kombinasjoner av hendelser, som det ikke er mulig å ta med i en modell. Vi har lagt vekt på å få med hendelser og tilstander som er mest aktuelle for vår problemstilling.

De pasientene som inngår i kliniske studier, er nok friskere enn den ”gjennomsnittlige” infarkt pasient. SMM-rapporten om PCI antyder at eksklusjon av høyrisikopasienter kan ha påvirket forskjellen mellom primær PCI og trombolytisk behandling (5). Sannsynligheten for komplikasjoner og død er nok større i rutinepraksis enn i kliniske studier. Denne type effekter vil trolig påvirke såvel kostnader som effekter i rutinepraksis. Det er imidlertid vanskelig å si hva nettoeffekten er fordi enkelteffekter kan trekke resultatene i ulike retninger.

Det er knyttet usikkerhet til alle kostnadsparametre. Denne usikkerheten stammer både fra usikkerhet i forbruk av enkelttjenester og fra usikkerhet i enhetskostnadsestimatene. Ingen vet med sikkerhet hvor mye ressurser pasienter bruker etter at de har hatt et hjerteinfarkt fordi det ikke er mulig å spore påfølgende sykehusinnleggelses, poliklinikkbesøk, fastlegebesøk, bruk av laboratorietjenester, medikamentbruk etter et hjerteinfarkt eller annen sykdomshendelse. Forklaringen til dette er at det norske pasientregisteret ikke tillater personidentifisering av data. Undersøkelsen er derfor basert på antagelser fra prosjektgruppen. Dermed er det usikkerhet om de samfunnsøkonomiske kostnader knyttet til alle de nevnte varer og tjenester. Dersom disse hadde vært omsatt i et fritt marked, ville markedsprisen kunne vært et godt mål på de samfunnsøkonomiske kostnader. Imidlertid er mange av enhetsprisene fastsatt i forhandlinger og ikke i marked (legetakster, poliklinikk takster, laboratorietakster mv), eller i markeder som er sterkt regulerte (legemidler, utstyr). Trolig er usikkerhet i forbruksmønster kvantitativt viktigere enn usikkerhet i enhetskostnader.

Sensitivitetsanalyser viser at ingen realistisk endring i enkeltparametre er nok til å gjøre PCI til en dyrere strategi enn trombolyse. PCI er en dominant strategi under meget varierende antagelser. Dette taler for at konklusjonen er forholdsvis robust. På den annen side kan det tenkes at PCI blir den dyreste strategi dersom mange av forutsetningene endres i retning av å gjøre PCI dyrere (høyere kostnader ved PCI, høyere transportkostnader mv). Monte-Carlo-simuleringen tyder imidlertid på at dette ikke er særlig realistisk.

Når man vurderer metodesvakhetene, er det viktig å være klar over at de er uttrykk for et usikkert kunnskapsgrunnlag. Fordelen med å gjøre en modellanalyse er at usikkerheten gjøres eksplisitt og at man får innsikt i hva usikkerheten i enkelte faktorer betyr for den samlede konklusjon. Når sensitivitetsanalysene viser at PCI forblir en dominant

strategi ved alle realistiske enkeltendringer i parameter-estimatene, tyder dette på at hovedresultatet er forholdsvis robust.

### Hva har andre funnet?

Ressursbruk er registrert i noen av de randomiserte studiene av PCI versus trombolyse ved akutt ST-elevasjonsinfarkt (6-10). Disse studiene konkluderer etter 1-5 års oppfølging med at kostnadene ved PCI er lavere enn ved trombolyse eller på samme nivå. Ingen randomiserte studier har konkludert at PCI gir høyere kostnader innenfor studienes oppfølgingsperiode. Vår konklusjon er i samsvar med resultatene fra Zwolle (10), hvor pasientene er fulgt i 5 år +/- 2 år. Dette er den lengste oppfølgingsstudien med økonomiske analyser som eksisterer. Vi har søkt systematisk etter andre studier som kunne belyse kostnader og nytte i et lenger tidsperspektiv, men bare funnet én tidligere studie tilsvarende vår egen (8). Her konkluderte man at PCI ville medføre meget lave merkostnader i forhold til trombolyse (€274 per vunnet leveår), men denne analysen var bygget på relativt gamle kliniske data.

### Policy-implikasjoner

For di primær PCI ved ST-elevasjonsinfarkt synes å være en dominant strategi, vil konklusjonen i utgangspunktet være at samfunnet bør velge PCI i alle tilfeller der dette ikke er kontraindisert. En slik strategi vil imidlertid kunne føre til en rekke implikasjoner som kan ha betydning for strategivalg. En overgang til PCI vil kreve økt behandlingsskapasitet på landets PCI-laboratorier. Tilgang på kompetente kardiologer og øvrig personell kan her være en begrensning. Dette vil ventelig kunne presse opp kostnadene, særlig lønnskostnadene, og derved redusere besparelsene ved PCI. Sensitivitetsanalysen viser imidlertid at behandlingsskapasiteten med PCI eller transportkostnaden isolert sett må økes med 52 000 kr før PCI blir en mer kostbar strategi enn trombolyse.

For det andre vil en PCI-strategi forutsette økt bruk av luftambulans, først og fremst helikoptertransport. Dersom dette krever oppretting av nye helikopterbasen eller at noen av de eksisterende må øke antall operative helikopter, vil marginalkostnadene ved transport til PCI kunne bli langt høyere enn antatt i denne analysen.

For det tredje vil overgang til PCI kunne få betydning for sykehusenes struktur og funksjon. Nye rutiner gjør at infarktdiagnosen i økende grad blir stilt prehospitalt, og det vil i mange situasjoner kunne bli aktuelt å sende pasientene med helikopter direkte fra hjemmet til invasive sentra dersom de likevel vil trenge lufttransport til større sykehus. Innføring av PCI-strategi kan således medføre at man sender pasienter utenom småsykehusene. Alle disse forholdene vil være legitime argumenter i en diskusjon av strategivalg, men de er ikke direkte belyst i denne modellanalysen.

Når analysen konkluderer at kostnadene blir lavere med PCI enn trombolyse, betyr det at samfunnet isolert sett vil spare ressurser på en PCI-strategi selv om denne i første omgang medfører merkostnader. Denne innsparingen har sammenheng med et redusert behov for sykehusbehandling senere hen i forløpet. Hvorvidt innføring av PCI vil redusere de totale kostnadene i norske sykehus vil imidlertid avhenge av hvordan sykehusene benytter den kapasitet som frigjøres gjennom bruk av PCI. Dersom denne kapasiteten ikke benyttes til andre pasienter, vil kostnadene - alt annet likt - bli lavere enn med trombolyse. Dersom den frigjorte kapasiteten tilbys andre pasienter, vil konsekvensen bli at kostnadene samlet blir høyere for norsk helsevesen. Denne kostnadsøkningen vil imidlertid også bety at flere pasienter får nytte godt av behandling.



Tatt i betraktning at indikasjonene for koronare intervensjoner (bypassoperasjon, PCI, bruk av stenter) stadig har blitt utvidet og at stadig eldre pasienter får tilbud om intervensjon for koronar hjertesykdom (16), virker det lite sannsynlig at frigjort behandlingsskapasitet skulle forbli ubrukt. Det synes således mest realistisk å anta at PCI-strategien i praksis vil medføre bedre helse for pasienter med ST-elevasjonsinfarkt, økte kostnader for norsk helsevesen, og behandlingstilbud til større pasientgrupper enn i dag.

# Konklusjon

---

Denne modellanalysen tyder på at PCI ved akutt ST-elevasjonsinfarkt representerer lavere kostnader såvel som bedre helseeffekt enn trombolyse. Denne konklusjonen står fast selv om man endrer en rekke av analysens forutsetninger innenfor realistiske grenser. En fullstendig overgang til primær PCI som strategi ved slike infarkter vil kunne ha en rekke konsekvenser for personellbehov og organisering av helsetjenesten. Disse sekundære konsekvenser er ikke belyst i modellanalysen.

# English summary

---

## Background

Previous studies have shown that Percutaneous coronary intervention (PCI) is a better treatment than thrombolysis for patients with acute myocardial infarction admitted to an invasive centre. However, the economic consequences of PCI as the primary strategy has not yet been assessed. One should also consider different strategies when there is a long distance from local hospital to the centre offering PCI. The aim of the study was to explore the long-term cost-effectiveness of PCI.

## Methods:

Based on a systematic review of clinical trials, we developed a state-transition model that follows patients from they develop an acute ST-elevation infarction till they die. The model encompassed events (re-infarction, stroke, medical interventions, etc.) and health states (sequelae stroke, heart failure, angina, well, and death). Transition probabilities and utilisation of health care were taken from the systematic review, population statistics, and expert judgement. Unit costs were based on market prices, DRG charges, and reimbursement schedules. One-way sensitivity analyses and Monte-Carlo-simulations were undertaken to explore uncertainty.

## Results:

For a 65-year old man living close to a PCI unit, life expectancy was 8.3 years with PCI and 7.6 with thrombolysis, while lifetime costs were 162 000 NOK and 234 000 NOK., respectively. For patients who would need helicopter ambulance to get to a PCI unit, the expected costs were NOK 192 000 for PCI (all costs undiscounted).

In sensitivity analyses PCI entailed lower costs and greater health benefits for any realistic change in the parameters.

## Conclusion:

PCI seems to entail greater health benefits at lower costs than thrombolysis whether the patients live close to PCI hospital or not. The conclusion is unchanged after sensitivity analysis. However, a change to primary PCI as a strategy will have consequences for personnel and organisation of the health care system. These secondary consequences have not been considered in these analyses.

In clinical practice combined strategies are actual, that is thrombolysis in ambulance or in local hospital before sending the patient to an invasive centre for PCI. For the present, the clinical data supporting an analysis of combined strategies are still too weak to be analysed by our model. When more robust data are available, it is possible to modify the model to include combinations.

# Referanser

- (1) Statistisk sentralbyrå. Dødsårsaker 2001. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/> 2004.
- (2) The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329(22):1615-1622.
- (3) Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1(8478):397-402.
- (4) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607):349-360.
- (5) PCI in Acute Myocardial Infarction. SMM-report 2002; 5.
- (6) de Boer MJ, van Hout BA, Liem AL, Suryapranata H, Hoorntje JC, Zijlstra F. A cost-effective analysis of primary coronary angioplasty versus thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76(11):830-833.
- (7) Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *N Engl J Med* 1993; 328(10):685-691.
- (8) Mullner M, Paulis M, Nikfardjam M, Domanovits H, Huber K. Primary PTCA versus thrombolysis with tPA in acute myocardial infarction: a formal cost-effectiveness analysis. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111(1):37-41.
- (9) Stone GW, Grines CL, Rothbaum D, Browne KF, O'Keefe J, Overlie PA et al. Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(5):901-907.
- (10) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341(19):1413-1419.
- (11) DANAMI-2 Online. <http://www.danami-2.dk/Index.htm> 2004.

- (12) Hill et al. Coronary artery stents: rapid and systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2004; (In preparation).
- (13) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1315-1323.
- (14) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362(9390):1093-1099.
- (15) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3):221-231.
- (16) Kristiansen IS. Koronare intervensjoner etter 80-årsalderen. [Coronary interventions in octogenarians]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003; 123(12):1735-1736.
- (17) Madsen M, Rasmussen S, Juel K. [Acute myocardial infarction in Denmark. Incidence development and prognosis during a 20-year period]. *Ugeskr Laeger* 2000; 162(44):5918-5923.
- (18) Rosengren A, Spetz CL, Koster M, Hammar N, Alfredsson L, Rosen M. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden; data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register. *Eur Heart J* 2001; 22(4):314-322.
- (19) Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(8):733-742.
- (20) Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002; 23(6):458-466.
- (21) Selmer R, Tverdal A. Serum total cholesterol and mortality from ischemic heart disease, all cardiovascular causes and all causes: 25-year follow-up of the first cardiovascular screening in Finnmark, Oppland and Sogn og Fjordane. *Nor J Epidemiol* 2004; 13(1):115-125.
- (22) Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001; 249(3):253-261.

# Appendix 1. Tabeller

**Table A1. Probability parameters**

Variable name in simulation model	Variable	PCI-strategy	TL-strategy	Ref
<b>First 30 days</b>				
pDieBeforeHospitalPCI/TL	Probability of dying before arriving in hospital	0.20 (0.16-0.24)	0.20 (0.16-0.24)	(17;18)
pDie30DaysPCI/TL	Probability of death within 30 days without a new event (stroke or reinfarction)	0.020 (0.016-0.024)	0.020 (0.016-0.024)	(5) 2002 <sup>1</sup>
pReInf30DaysPCI/TL	Probability of reinfarction during 30 days	0.025 (0.020 - 0.030)	0.066 (0.053-0.079)	(5)2002
pStroke30DaysPCI/TL	Probability of stroke during 30 days	0.007 (0.0056-0.0084)	0.02 (0.016-0.024)	(5) 2002
pHF30DaysPCI/TL	Probability of heart failure within 30 days without reinfarction	0.10 (0.08-0.12)	0.12 (0.12-0.18)	Estimates based on articles in (5) 2002
pSymptCorDis30DaysPCI/TL	Probability of developing symptomatic coronary disease (without reinfarction) within 30 days	0.11 (0.055-0.165)	0.35 (0.175-0.525)	Estimates based on articles in (5) 2002 and (19)
pDieReInf30DaysPCI/TL	Probability of dying after reinfarction within 30 days(5)	0.23 (0.18-0.28)	0.23 (0.18-0.28)	(5) 2002 <sup>1</sup> and (19)
pHFReInf30DaysPCI/TL	Probability of heart failure within 30 days after reinfarction: RRHFAfterReInf*pHF30DaysPCI/TL	Base case: 1.5 *0.10=0.15	Base case: 1.5*0.12= 0.18	Expert opinion
pSymptCorDisReInf30DaysPCI/TL	Probability of developing symptomatic coronary disease within 30 days after reinfarction: RRSymptCorDisReInf* pSymptCorDis30DaysPCI/TL	Base case: 1.5*0.11=0.165	Base case: 1.5*0.35=0.525	Expert opinion
pDieStroke30DaysPCI/TL	Probability of dying after stroke within 30 days, PCI strategy = pDieReInf30DaysPCI/TL	0.23 (0.18-0.28)	0.23 (0.18-0.28)	(5) 2002 <sup>1</sup>
pSeqStroke30DaysPCI/TL	Probability of seq stroke during 30 days among stroke patients PCI strategy pDieOrSeqStroke30DaysPCI/TL- pDieStroke30DaysPCI/TL	0.67	0.67	Expert opinion
pDieOrSeqStroke30DaysPCI/TL	Probability of Seq Stroke or death during 30 days in stroke patients	0.9 (0.72-1)	0.9 (0.72-1)	Expert opinion
pStaySymptCorDisReInf30DaysPCI/TL	Probability of staying with symptomatic coronary disease (after reinfarction) within 30 days	0.3 (0.24-0.36)	0.3 (0.24-0.36)	Expert opinion
pStaySymptCorDis30DaysPCI/TL	Probability of staying with symptomatic coronary disease (no reinfarction) after 30 days	0.3 (0.24-0.36)	0.3 (0.24-0.36)	Expert opinion
pDieHF30DaysPCI/TL	Probability of dying from heart failure within 30 days	0.25 (0.20-0.30)	0.25 (0.20-0.30)	
pStayHF30DaysPCI/TL	Probability of staying with heart failure after 30 days	0.25 (0.20-0.30)	0.25 (0.20-0.30)	

Variable name in simulation model	Variable	PCI-strategy	TL-strategy	Ref
<b>After 30 days</b>				
RRasympt	Risk of death in asymptomatic group vs normal population	2 (1-3)	2 (1-3)	(20;21)
pDieAsymptPCI/TL	Probability of dying in the asymptomatic group If(_stage<=1;pDieAsymptPCI_1/TL_1;RRasympt*tDode[age;1]/1000)	Base case: First year: 0.06 Subsequent years: 2 * standardmortality	Base case: First year: 0.06 Subsequent years: 2 * standardmortality	
pDieAsymptPCI_1/TL_1	Probability of dying in asymptomatic group, first year	0.06 (0.048-0.072)	0.06 (0.048-0.072)	Estimates based on articles in (5) 2002
pDieSeqStrokePCI/TL	Probability of dying in group with stroke sequelae, yearly probabilities RRDieSeqStroke*pDieAsymptPCI/TL	Base case: 3 * mortality among asymptomatic first year, 3*0.06= 0.18, thereafter declining relative risk	Base case: 3 * mortality among asymptomatic first year, 3*0.06= 0.18, thereafter declining relative risk	
RRDieSeqStroke	Relative risk of death with seq stroke vs asymptomatic	First year: 3 (2-4) Subs. years: discounted 5% per year	First year: 3 (2-4) Subs. years: discounted 5% per year	(20)
pDieHeartFailurePCI/TL	Probability of dying in the Heart failure group, yearly probabilities RRDieHeartFailure*pDieAsymptPCI/TL	Base case: 3 * mortality among asymptomatic first year, 3*0.06= 0.18, thereafter declining relative risk	Base case: 3 * mortality among asymptomatic first year, 3*0.06= 0.18, thereafter declining relative risk	
RRDieHeartFailure	Relative risk of death with heart failure vs asymptomatic	First year: 3 (2-4) Subs. years: discounted 5% per year	First year: 3 (2-4) Subs. years: discounted 5% per year	(20;22)
pDieSymptCorDisPCI/TL	Probability of dying in group with sympt coronary disease, yearly probabilities RRDieSymptCorDis*pDieAsymptPCI/TL	Base case: 2 * mortality among asymptomatic; first year, 2*0.06= 0.12, thereafter declining relative risk	Base case: 2 * mortality among asymptomatic; first year 2*0.06= 0.12, thereafter declining relative risk	
RRDieSymptCorDis	Relative risk of death with symptomatic coronary disease vs asymptomatic	First year: 2 (1.5-2.5) Subs. years: discounted 5% per year	First year: 2 (1.5-2.5) Subs. years: discounted 5% per year	(20;21)
pHFSymptCorDisPCI/TL	Probability of developing heart failure in the group with symptomatic coronary disease If(_stage<=1;pHFSymptCorDisPCI/TL_1;0)	Base case: First year : 0.1 (0.08-0.12) Subsequent years: 0	Base case: First year : 0.1 (0.08-0.12) Subsequent year: 0	Expert opinion
pAsymptCorDisPCI/TL	Transition prob. from symptomatic coronary disease to asymptomatic, PCI strategy If(_stage<=1;pAsymptCorDisPCI/TL_1;0)	Base case: First year : 0.2 (0.16-0.24) Subsequent years: 0	Base case: First year : 0.2 (0.16-0.24) Subsequent year: 0	Expert opinion

Variable name in simulation model	Variable	PCI-strategy	TL-strategy	Ref
<b>After 30 days</b>				
pReInfPCI/TL	Probability of reinfarction in asymptomatic group, PCI strategy, yearly probabilities If(_stage<=1;pReInfPCI/TL_1;pReInfPCI/TL_2)	Base case: first year: 0.05 (0.04-0.06) Subsequent years: 0.025 (0.02-0.03)	Base case: first year: 0.1 (0.08-0.12) Subsequent years: 0.05 (0.04-0.06)	(5) 2002 <sup>2</sup>
pDieReInfPCI/TL	Probability of dying after reinfarction =pDieReInf30DaysPCI/TL	0.23 (0.18-0.28)	0.23 (0.18-0.28)	(5) 2002 <sup>1</sup>
pHFReInfPCI/TL	Probability of heart failure after reinfarction: RRHFAfterReInf*pHF30DaysPCI/TL	Base case: 1.5 *0.10=0.15	Base case: 1.5*0.12= 0.18	
pSymptCorDisReInfPCI/TL	Probability of developing symptomatic coronary disease after reinfarction: RRSymptCorDisReInf* pSymptCorDis30DaysPCI/TL	Base case: 1.5*0.11=0.165	Base case: 1.5*0.35=0.525	
PHFPCI/TL	Probability of developing heart failure in asymptomatic group If(_stage<=1;0.01;0)	Base case: First year: 0.01 Subs years: 0	Base case: First year: 0.01 Subs years: 0	Expert opinion
RRHFAfterReInf	Relative risk of heart failure after reinfarction vs after first AMI	1.5 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.8)	Expert opinion
RRSymptCorDisReInf	Relative risk of symptomatic coronary disease after reinfarction vs after first AMI	1.5 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.8)	Expert opinion
start_age	Age at first MI	65 (50-80)	65 (50-80)	
Age	Age attained start_age+_stage-1			

<sup>1</sup>p(deathstroke)=p(deathreinfarction) <sup>2</sup> Difference between long term and short term risk



Table A2. Cost parameters

Name of cost variable	Type of cost	Cost	Lower	Upper	Type of valuation
CDieBeforeHospital	Costs for patients dying before admission in hospital	5000	2500	7500	Expert opinion
CAcuteAMIPCI	Cost of initial PCI	41258	33006*	60000	DRG112 (40706) +4 weeks Plavix ( 552)
CAcuteAMITL	Cost of initial TL	32924	26339	39508	DRG122
CTranspPCI	Cost of transport of AMI patients with PCI strategy Scenario 1 Scenario 2	1,500 38,990	1,200 31,192	1,800 46,788	Scenario 1: Patient lives 20 km from hospital offering acute PCI. Ground transport Scenario 2: Patient lives 300 km from hospital offering acute PCI. Helicopter transport
CTransportTL	Cost of transport of AMI patients with PCI strategy Scenario 1 Scenario 2	1,500 1,500	1,200 1,200	1,800 1,800	Scenario 1: Patient lives 20 km from local hospital. Ground transport Scenario 2: Patient lives 20 km from local hospital. Ground transport
CRReinfaction30DaysPCI	Additional costs of readmission for reinfarction during 30 days	53875	43,100	64,650	DRG 121. New admission.
CRReinfaction30DaysTL	Additional costs of readmission for reinfarction during 30 days	53875	43,100	64,650	DRG 121. New admission.
CStroke30DaysPCI	Additional costs during 30 days of having stroke	20951	16,760	25,153	Complications, same admission. DRG121-DRG122=53875-32924=20951
CStroke30DaysTL	Additional costs during 30 days of having stroke	20951	16,760	25,153	Complications, same admission. DRG121-DRG122=53875-32924=20951
CDevHeartFailure30DaysPCI	Additional costs during 30 days for having heart failure	20951	16,760	25,153	Complications, same admission. DRG121-DRG122=53875-32924=20951
CDevHeartFailure30DaysTL	Additional costs during 30 days for having heart failure	20951	16,760	25,153	Complications, same admission. DRG121-DRG122=53875-32924=20951
CDevSympCorDis30DaysPCI	Additional costs during 30 days of having symptomatic coronary disease	53875	43100	64650	DRG121. New admission
CDevSympCorDis30DaysTL	Additional costs during 30 days of having symptomatic coronary disease	53875	43100	64650	DRG121. New admission
CSeqStroke	One year cost of being in health state stroke First year Subsequent years	211,800 153,800	148,260 107,660	275,340 199,940	Nursing home, physiotherapy, rehabilitation, home services <sup>1</sup>
CHearFailure	One year cost of having heart failure	46,552	32,586	60,517	DRG127, outpatient and GP visits, drugs <sup>2</sup>
CAsymptomatic	One year cost of being asymptomatic	7,641	5,349	9,933	GP visit and drugs <sup>3</sup>
CSymptomaticCoronaryDisease	One year cost of having angina and equivalent Cost of reinfarction after the first 30 days Scenario 1 Scenario 2	47,721 52,273 89,763	38,177 41,818 71,810	57,265 62,728 107,716	DRG112,143, GP visits and drugs <sup>4</sup> Equal to expected cost of AMI first 30 days
CRReinfactionPCI	Cost of reinfarction after the first 30 days Scenario 1 Scenario 2	59,769 59,769	47,815 47,815	71,723 71,723	Equal to expected cost of AMI first 30 days
CDRG	Cost of one unit DRG	29931			

<sup>1</sup> CSeqStroke: First year: 0.1\*520,000 (nursing home)+0.7\*4000 (physiotherapy) +1.0\*58,000 (rehab)+0.9\*110,000(home help)=211,800  
Subsequent years: 0.1\*520,000 (nursing home)+0.7\*4000 (physiotherapy)+0.9\*110,000(home help)=153,800

<sup>2</sup> CHearFailure: 33,523 (DRG127) + 4\*446 (4 outpatient clinic visit) + 3\*415 (3 GP visits) + 10,000 ( Drugs) = 46,552

<sup>3</sup> CAsymptomatic: 415 (1GP visit) + 1250 \* 0.50 ( 50% ACE-inhibitor Renitec ) + 1520 (Beta-blocker metoprolol) + 560 (Furosemid) + 321 (ASA) + 4,200 (Simvastatin) = 7,641

<sup>4</sup> CSympCorDis: =20,353 (0.5 DRG 112)+ 11.134 (1 DRG143) + 3\*446 (3 outpatient clinic visits) +0.5\*6500(PLAVIX) + +11,646 (drugs) =47,721

**Table A3a. Simulation of costs and lifeyears in each time interval, cumulative costs and cumulative number of lifeyears and percentage in each health state at start of each interval. Men 65 years at MI. Patients alive arriving in hospital. PCI strategy.**

Interval	Interval Costs	Life-years	Cumulative costs	Cumulative number of lifeyears	Percentage in each health state at start of interval						
					Dead	Alive	Seq Stroke	Heart Failure	Sympt Cor Dis	Asymptomatic	
<i>First year:</i>											
0-30 days	89763	0.080	89763	0.080	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
30 days -1 year	14531	0.871	104293	0.951	0.053	0.947	0.005	0.026	0.034	0.882	
<i>Subsequent years:</i>											
2	11717	0.874	116010	1.825	0.126	0.874	0.004	0.040	0.027	0.803	
3	11352	0.838	127362	2.664	0.162	0.838	0.004	0.040	0.029	0.766	
4	10909	0.798	138271	3.462	0.202	0.798	0.003	0.039	0.030	0.726	
5	10416	0.755	148687	4.217	0.245	0.755	0.003	0.037	0.031	0.684	
6	9900	0.712	158587	4.929	0.288	0.712	0.003	0.036	0.032	0.642	
7	9290	0.663	167877	5.592	0.337	0.663	0.002	0.033	0.031	0.596	
8	8732	0.618	176609	6.211	0.382	0.618	0.002	0.032	0.031	0.554	
9	8140	0.572	184749	6.782	0.428	0.572	0.002	0.029	0.031	0.510	
10	7570	0.527	192318	7.310	0.473	0.527	0.001	0.027	0.030	0.468	
11	6917	0.478	199236	7.788	0.522	0.478	0.001	0.025	0.029	0.423	
12	6299	0.431	205534	8.219	0.569	0.431	0.001	0.023	0.028	0.380	
13	5627	0.382	211162	8.601	0.618	0.382	0.001	0.020	0.026	0.335	
14	4948	0.333	216109	8.933	0.667	0.333	0.001	0.018	0.024	0.290	
15	4301	0.286	220410	9.219	0.714	0.286	0.001	0.015	0.022	0.248	
16	3695	0.242	224105	9.462	0.758	0.242	0.000	0.013	0.020	0.209	
17	3160	0.204	227265	9.666	0.796	0.204	0.000	0.011	0.018	0.174	
18	2600	0.165	229865	9.830	0.835	0.165	0.000	0.009	0.016	0.140	
19	2115	0.131	231980	9.961	0.869	0.131	0.000	0.007	0.014	0.110	
20	1676	0.101	233655	10.062	0.899	0.101	0.000	0.006	0.012	0.083	
21	1304	0.076	234959	10.138	0.924	0.076	0.000	0.004	0.010	0.061	
22	995	0.055	235953	10.194	0.945	0.055	0.000	0.003	0.008	0.044	
23	753	0.040	236707	10.234	0.960	0.040	0.000	0.003	0.007	0.031	
24	564	0.028	237270	10.262	0.972	0.028	0.000	0.002	0.006	0.021	
25	412	0.019	237682	10.281	0.981	0.019	0.000	0.001	0.004	0.013	
26	300	0.013	237982	10.294	0.987	0.013	0.000	0.001	0.004	0.008	
27	203	0.008	238185	10.302	0.992	0.008	0.000	0.001	0.003	0.004	
28	144	0.005	238329	10.307	0.995	0.005	0.000	0.000	0.002	0.002	
29	98	0.003	238427	10.310	0.997	0.003	0.000	0.000	0.002	0.001	
30	70	0.002	238497	10.311	0.998	0.002	0.000	0.000	0.001	0.001	
31	50	0.001	238547	10.313	0.999	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	
32	34	0.001	238581	10.313	0.999	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	
33	25	0.000	238605	10.314	0.999	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	

**Table A3b. Simulation of costs and lifeyears in each time interval, cumulative costs and cumulative number of lifeyears and percentage in each health stat at start of each interval. Man 65 years at MI. Patients alive arriving in hospital. Thrombolysis strategy.**

Interval	Interval		Life- Years	Cumulative costs	Cumulative number of life-years	Percentage in each health state at start of interval									
	Costs	Life- Years				Dead	Alive	Seq Stroke	Heart Failure	Sympt Cor Dis	Asymptomatic				
<i>First year</i>															
0-30 days	59769	0.080	59769	0.080	0.080	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
30 days – 1 year	20304	0.853	80073	0.933	0.933	0.073	0.927	0.013	0.033	0.115	0.765				
<i>Subsequent years:</i>															
2	16709	0.843	96782	1.776	1.776	0.157	0.843	0.011	0.060	0.108	0.663				
3	16555	0.801	113337	2.576	2.576	0.199	0.801	0.010	0.061	0.119	0.611				
4	16204	0.755	129541	3.331	3.331	0.245	0.755	0.009	0.060	0.127	0.559				
5	15711	0.708	145251	4.039	4.039	0.292	0.708	0.008	0.059	0.132	0.508				
6	15127	0.660	160379	4.699	4.699	0.340	0.660	0.007	0.057	0.136	0.460				
7	14340	0.608	174718	5.307	5.307	0.392	0.608	0.006	0.054	0.136	0.412				
8	13607	0.561	188325	5.868	5.868	0.439	0.561	0.006	0.051	0.136	0.369				
9	12787	0.513	201112	6.381	6.381	0.487	0.513	0.005	0.047	0.134	0.328				
10	11981	0.468	213094	6.849	6.849	0.532	0.468	0.004	0.044	0.130	0.290				
11	11018	0.420	224112	7.269	7.269	0.580	0.420	0.004	0.040	0.125	0.252				
12	10098	0.375	234209	7.644	7.644	0.625	0.375	0.003	0.036	0.118	0.218				
13	9079	0.329	243288	7.974	7.974	0.671	0.329	0.002	0.032	0.110	0.185				
14	8039	0.285	251328	8.258	8.258	0.715	0.285	0.002	0.027	0.101	0.154				
15	7049	0.243	258376	8.502	8.502	0.757	0.243	0.002	0.023	0.092	0.127				
16	6122	0.206	264498	8.707	8.707	0.794	0.206	0.001	0.020	0.082	0.103				
17	5304	0.173	269802	8.880	8.880	0.827	0.173	0.001	0.016	0.074	0.082				
18	4441	0.141	274244	9.021	9.021	0.859	0.141	0.001	0.013	0.064	0.063				
19	3693	0.113	277937	9.135	9.135	0.887	0.113	0.001	0.010	0.055	0.047				
20	3009	0.089	280945	9.224	9.224	0.911	0.089	0.000	0.008	0.046	0.034				
21	2421	0.069	283367	9.293	9.293	0.931	0.069	0.000	0.006	0.038	0.024				
22	1924	0.053	285291	9.346	9.346	0.947	0.053	0.000	0.005	0.032	0.017				
23	1525	0.040	286815	9.386	9.386	0.960	0.040	0.000	0.003	0.026	0.011				
24	1200	0.030	288016	9.416	9.416	0.970	0.030	0.000	0.002	0.021	0.007				
25	929	0.023	288945	9.439	9.439	0.977	0.023	0.000	0.002	0.017	0.004				
26	718	0.017	289663	9.456	9.456	0.983	0.017	0.000	0.001	0.013	0.003				
27	525	0.012	290188	9.468	9.468	0.988	0.012	0.000	0.001	0.010	0.001				
28	397	0.009	290584	9.477	9.477	0.991	0.009	0.000	0.001	0.008	0.001				
29	287	0.006	290871	9.483	9.483	0.994	0.006	0.000	0.000	0.006	0.000				
30	215	0.005	291086	9.487	9.487	0.995	0.005	0.000	0.000	0.004	0.000				
31	160	0.003	291246	9.491	9.491	0.997	0.003	0.000	0.000	0.003	0.000				
32	113	0.002	291360	9.493	9.493	0.998	0.002	0.000	0.000	0.002	0.000				
33	84	0.002	291443	9.495	9.495	0.998	0.002	0.000	0.000	0.002	0.000				

## Appendix 2. Markov-modeller

---

En Markov-modell er en modell som er designet for å behandle gjentatte hendelser. Diskrete Markov-modeller som denne PCI-modellen, har et endelig antall tilstander (states). I hvert tidsintervall (cycle eller stage) er hvert medlem av en gitt kohort i én (og kun én) av tilstandene. Med de oppgitte sannsynligheter beveger individene seg fra venstre mot høyre i modellen i hvert tidsintervall. Til høyre for hver arm, indikeres hvor de enkelte individene befinner seg i neste tidsintervall. Slik fortsetter alle individene gjennom modellen til alle befinner seg i en endelig tilstand. En endelig tilstand, er en tilstand hvor man med sannsynlighet = 1 forblir i tilstanden. "Markov"-betegnelsen betyr at overgangssannsynlighetene ikke avhenger av hva som har skjedd tidligere i forløpet, bare hvilken tilstand man er i.