

RAPPORT

2022

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Transkraniell
likestrømsbehandling
for depresjon og afasi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Transkraniell likestrømsbehandling for depresjon og afasi: fullstendig metodevurdering

English title Transcranial direct current stimulation for depression and aphasia. A health technology assessment

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Jon-Vidar Gaustad,
Linn Kleven,
Hege Kornør,
Ingrid Harboe,
Annette Vogt Flatby,
Eivind Aakhus,
Martin Bystad,
Ingvild Røste

ISBN 978-82-8406-287-7

Publikasjonstype Metodevurdering

Antall sider 89 (129 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Transcranial Direct Current Stimulation; Depression; Aphasia; Cost Effectiveness Analysis

Sitering Gaustad J-V, Kleven L, Kornør H, Harboe I, Flatby AV, Aakhus E, Bystad M, Røste I. Transkraniell likestrømsbehandling for depresjon og afasi: fullstendig metodevurdering. [Transcranial direct current stimulation for depression and aphasia. A health technology assessment]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	4
SAMMENDRAG	5
KEY MESSAGES	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
FORORD	12
INNLEDNING	14
Beskrivelse av problemet	14
Beskrivelse av tiltaket	15
Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?	17
Mål og problemstilling	17
METODE - EFFEKT OG SIKKERHET	18
Inklusjonskriterier	18
Litteratursøk	19
Utvelging av studier	20
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	20
Uthenting av data	21
Analyser	21
Vurdering av tillit til resultatene	22
RESULTATER - EFFEKT OG SIKKERHET	24
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	24
Beskrivelse av de inkluderte studiene om tDCS for depresjon	25
Beskrivelse av de inkluderte studiene om tDCS for slagindusert afasi	31
Beskrivelse av de inkluderte studiene om tDCS for primær progressiv afasi	35
Vurdering av risiko for skjevheter	38
Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med sham-tDCS for depresjon	42
Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med antidepressiver for depresjon	47
Effekt av tDCS kombinert med stemningsstabiliserende midler sammenliknet med stemningsstabiliserende midler alene	51
Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med sham-tDCS for slagindusert afasi	52
Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med sham-tDCS for primær progressiv afasi	55

HELSEØKONOMISK VURDERING	58
Bakgrunn	58
Metode	59
Resultater	67
DISKUSJON	72
Hovedfunn	72
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelige?	73
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	75
Begrensninger ved denne fullstendige metodevurderingen	76
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	77
Kostnadsvurdering	78
Resultatenes betydning for praksis	80
KONKLUSJON	82
REFERANSER	83
VEDLEGG	89
Vedlegg 1. Søkestrategier	89
Vedlegg 2. Ekskluderte systematiske oversikter	104
Vedlegg 3. Ekskluderte studier fra oppdateringssøket	106
Vedlegg 4. Ekskluderte studier fra suppleringssøket	109
Vedlegg 5. Pågående randomiserte kontrollerte studier	111
Vedlegg 6. Vurdering av publiseringsskjevhet	115
Vedlegg 7. Subgruppeanalyse og sensitivitetsanalyse	117
Vedlegg 8. GRADE tabeller og statistisk styrkeberegning	124

Hovedbudskap

Depresjon og afasi medfører tap av livskvalitet og risiko for uførhet. Vanlig behandling for depresjon er psykoterapi og antidepressiver, og for afasi gis språktrening. Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) er en behandlingsmetode som innebærer mild stimulering av hjernen. Den kan gis sammen med standard behandling for depresjon og for afasi, eller i stedet for annen behandling for depresjon. Målet med denne metodevurderingen var å undersøke effekt og sikkerhet ved tDCS for depresjon og afasi. Vi har også utført en kostnadsvurdering av behandlingsmetoden.

Vi identifiserte relevante randomiserte studier i systematiske oversikter og egne systematiske litteratursøk. Vi inkluderte 25 studier om tDCS for depresjon, 27 studier om tDCS for slagindusert afasi, og 2 studier om tDCS for primær progressiv afasi.

Resultatene viste at tDCS tolereres godt, og:

- reduserer sannsynligvis depresjonssymptomer hos pasienter med moderat til alvorlig depresjon
- bedrer sannsynligvis språkfunksjon hos pasienter med slagindusert afasi når behandlingen kombineres med språktrening

Kunnskapsgrunnlaget om effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikkert.

Én 4-ukers tDCS-behandling for depresjon koster ca 16 000 kr i hjemmebehandling og ca 81 000 kr i poliklinikk. En behandlingsserie med tDCS kombinert med språktrening koster ca 33 000 kr for slagindusert afasi og 31 000 kr for primær progressiv afasi i hjemmebehandling, og ca 74 000 kr for slagindusert afasi og ca 56 000 kr for primær progressiv afasi i poliklinikk. Personalkostnader er den største kostnadsdriveren.

Tittel:

Transkraniell likestrømsbehandling for depresjon og afasi: fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

Desember 2021

Fagfellevurdering:

Stein Andersson, professor, Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo

Frank Becker, klinikkoverlege, Sunnaas sykehus; førsteamanuensis, Universitetet i Oslo

Kjetil Gundro Brurberg, avdelingsdirektør, FHI

Sammendrag

Innledning

Det anslås at hver femte person i Norge vil oppleve depresjon i løpet av livet, og depresjon rangeres på en fjerde plass over lidelser som medfører størst tap av livskvalitet og leveår. Ca. 9000 personer rammes av hjerneslag i Norge hvert år og om lag 30 % av disse får afasi. Det finnes ikke sikre tall for forekomst av primær progressiv afasi, men det er antydning av en prevalens på 3-4/100 000. Vanlig behandling for depresjon er psykoterapi og antidepressiver, og for afasi gis språktrening med logoped. Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) er en mild metode for å stimulere hjernen. Under behandling får pasienten elektroder plassert på hodebunnen, og elektrodene gir en svak elektrisk strøm som påvirker underliggende kortikale områder. tDCS kan tilbys sammen med konvensjonell behandling for personer med depresjon og afasi, eller være et alternativ for personer med depresjon som ikke kan eller vil bruke antidepressiver.

Hensikt

Hensikten med denne metodevurderingen var å undersøke effekt og sikkerhet samt å gjøre en kostnadsvurdering av tDCS for depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

Metode

Vi gjorde et enkelt litteratursøk etter systematiske oversikter, og et oppdateringssøk etter randomiserte studier som var publisert etter søkedatoene i de inkluderte oversiktene. Vi inkluderte én systematisk oversikt om tDCS for depresjon og én om tDCS for slagindusert afasi. Den systematiske oversikten om tDCS for depresjon inkluderte bare studier som sammenlignet tDCS med sham-tDCS (placebo). Vi utførte derfor supplementingssøk etter randomiserte studier som sammenlignet tDCS med antidepressiver og søk etter studier som rapporterte livskvalitet og helseøkonomi. Alle søk ble gjennomført i perioden september - desember 2021.

Hele prosjektgruppen vurderte og valgte de systematiske oversiktene som var mest relevant, metodisk best og med mest oppdatert litteratursøk. To prosjektmedarbeidere leste titler, sammendrag og relevante artikler i fulltekst fra oppdaterings- og supplementingssøk. Én prosjektmedarbeider hentet deretter ut og analyserte data fra de inkluderte studiene og en annen kontrollerte dataene. Vi vurderte risiko for skjevhet i primærstudier fra oppdaterings- og supplementingssøket, og benyttet forfatterens vurderinger for studiene i de systematiske oversiktene. Prosjektgruppen vurderte sammen med fagekspertene tilliten til hvert resultat ved hjelp av GRADE.

Det ble utført en forenklet kostnadsvurdering av tDCS-behandling for pasienter med depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi i Norge.

Resultater

Vi inkluderte 25 primærstudier om tDCS for depresjon, 27 primærstudier om tDCS for slagindusert afasi, og to primærstudier om tDCS for primær progressiv afasi.

For både depresjon og slagindusert afasi observerte vi effekt av tDCS ved behandlingsslutt, og de positive effektene var generelt større etter en oppfølgingstid på noen uker. Vi fant at tDCS sammenlignet med sham-tDCS, økte responsraten og sannsynligvis forbedret depresjonsskåren og remisjonsraten for deltakere med moderat til alvorlig depresjon (oppsummeringstabell under). Det var liten eller ingen forskjell i depresjonsskår, responsrate og remisjonsrate for deltakere som ble gitt tDCS sammenlignet med antidepressiver. tDCS sammenlignet med sham-tDCS bedret sannsynligvis funksjonell kommunikasjon og benevning av substantiv og ga muligens en liten bedring i benevning av verb for deltakere med slagindusert afasi (oppsummeringstabell under).

Oppsummeringstabell: Effekt av tDCS for depresjon og slagindusert afasi

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere	Tillit til effektestimert (GRADE)
	sham-tDCS	tDCS			
tDCS for depresjon					
Depresjonsskår	-	SMD 0,60 SD lavere (0,81 lavere til 0,38 lavere)	-	472	⊕⊕⊕○ Middels ^a
Respons	237 per 1 000	471 per 1 000 (350 til 672)	RR 1.99 (1,48 til 2,67)	411	⊕⊕⊕⊕ Høy
Remisjon	134 per 1 000	267 per 1 000 (175 til 410)	RR 1.99 (1,30 til 3,05)	411	⊕⊕⊕○ Middels ^a
Frafall fra behandling	89 per 1 000	69 per 1 000 (45 til 110)	RR 0.78 (0,50 til 1,23)	1062	⊕⊕○○ Lav ^{b,c}
tDCS for slagindusert afasi					
Funksjonell kommunikasjon	-	SMD 0,29 SD høyere (0,11 lavere til 0,69 høyere)	-	103	⊕⊕⊕○ Middels ^b
Benevning av substantiv	-	SMD 0,66 SD høyere (0,27 høyere til 1,12 høyere)	-	113	⊕⊕⊕○ Middels ^a
Benevning av verb	-	SMD 0,94 SD høyere (0,28 lavere til 2,16 høyere)	-	12	⊕⊕○○ Lav ^{b,d}
Frafall fra behandling og alvorlige bivirkninger	70 per 1 000	49 per 1 000 (25 til 95)	RR 0.69 (0,35 til 1,35)	428	⊕⊕⊕○ Middels ^b

Effekt mål i tabellen ble målt 2-7 uker etter behandling for depresjon og 1-6 måneder etter behandling for slagindusert afasi.

- Bredt konfidensintervall som omfatter større og mindre effekter
- Bredt konfidensintervall som både omfatter ingen effekt og effekt i begge retninger
- Høy risiko for skjevheter i flere studier
- Lavt antall deltakere (lav statistisk styrke)

tDCS ga sannsynligvis liten eller ingen forskjell i alvorlige bivirkninger og frafall fra behandlingen, men milde forbigående bivirkninger som prikking, rødhet og kløe i huden der elektrodene ble plassert ble rapportert i majoriteten av de inkluderte studiene.

Kunnskapsgrunnlaget om tDCS-effekt for primær progressiv afasi er svært usikkert.

En 4-ukers behandlingsserie med tDCS for depresjon koster ca 16 000 kr i hjemmebehandling og ca 81 000 kr i poliklinikk. Kostnadene for én hjemmebehandlingsserie med tDCS kombinert med språktrening er ca 33 000 kr for slagindusert afasi og ca 31 000 kr for primær progressiv afasi. Merkostnadene ved tDCS utgjør da henholdsvis ca 15 000 kr og ca 12 000 kr. I poliklinikk koster tDCS kombinert med språktrening ca 74 000 kr for slagindusert afasi og ca 56 000 kr for primær progressiv afasi, hvorav merkostnaden for tDCS utgjør ca 2500 kr. Antall behandlingsserier per år anslås å være 1-2 for depresjonspasienter og 1-4 for pasienter med afasi.

Diskusjon

Kunnskapsgrunnlaget om tDCS for depresjon og slagindusert afasi besvarer i stor grad problemstillingene i denne metodevurderingen. Depresjonsstudiene inkluderte hovedsakelig deltakere med moderat til alvorlig depresjon. Effektdataene er derfor gyldig for denne pasientgruppen og ikke nødvendigvis overførbare til pasienter med mild depresjon. Kunnskapsgrunnlaget er også svakere for bipolar enn for unipolar depresjon, men subgruppeanalyse gav ikke grunn til å tro at effekten av tDCS er forskjellig for de to indikasjonene. For slagindusert afasi kombinerte de fleste studiene tDCS med språktrening, og vi vet ikke hvilke effekter tDCS-behandling alene ville hatt. I norsk sammenheng vil det nok også være mest aktuelt å kombinere tDCS med språktrening. Antallet deltakere i studiene som undersøkte effekten av tDCS for primær progressiv afasi var ikke tilstrekkelig stort til å kunne oppdage klinisk relevante forskjeller (lav statistisk styrke). Nye studier som undersøker effekten av tDCS for primær progressiv afasi er derfor nødvendig.

For å gjøre en kostnadsvurdering av tDCS for pasienter med depresjon og afasi, måtte vi anta hvordan behandlingen kan utføres i poliklinikk og i hjemmebehandling. Antakelsene er gjort i samråd med fagekspertter og leverandører, men er allikevel noe usikre. Ressursbruk og kostnader kan derfor ha blitt både over- og underestimert.

Konklusjon

tDCS-behandling reduserer sannsynligvis depresjonssymptomer for pasienter med moderat til alvorlig depresjon. Effekten av tDCS ser ikke ut til å være større enn effekten av antidepressiver. tDCS-behandling bedrer sannsynligvis språkfunksjon for pasienter med slagindusert afasi når behandlingen kombineres med språktrening sammenlignet med språktrening alene. tDCS øker ikke frafall fra behandling eller alvorlige bivirkninger, men milde forbigående bivirkninger må forventes. Kunnskapsgrunnlaget for effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikkert. Basert på det eksisterende datagrunnlaget er det ikke mulig å beregne hvorvidt tDCS er kostnadseffektivt, men vi har beregnet anslagsvise kostnader basert på noen gitte antakelser. Personalkostnader er de store kostnadsdriverne, og hjemmebehandling er derfor mindre ressurskrevende enn poliklinisk behandling.

Key messages

Depression and aphasia reduce quality of life and increase the risk of disability. Standard care for depression is psychotherapy and antidepressants, and language therapy is used for aphasia. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a mild form of neuro-modulation. tDCS may be combined with standard care for depression and aphasia or may be used alone for depression. The aim of this health technology assessment was to evaluate the efficacy and safety of tDCS for depression and aphasia. We also conducted a cost-analysis.

We identified relevant randomized trials in systematic reviews, and in additional systematic literature searches. We included 25 trials on tDCS for depression, 27 trials on tDCS for poststroke aphasia, and two trials on tDCS for primary progressive aphasia.

The results showed that tDCS is well tolerated and:

- probably reduces depressive symptoms in patients with moderate to severe depression
- probably improves functional communication in patients with poststroke aphasia when combined with language therapy

The evidence on tDCS for primary progressive aphasia is highly uncertain.

A 4-week tDCS treatment for depression costs about 16,000 NOK in a home-based setting, and about 81,000 NOK in an outpatient-setting. Home-based tDCS treatment combined with language therapy costs about 33,000 NOK for poststroke aphasia, and about 31,000 NOK for primary progressive aphasia. In outpatient care, the costs are about 74,000 NOK for poststroke aphasia, and about 56,000 NOK for primary progressive aphasia. The largest costs are those associated with hospital staff.

Title:
Transcranial direct current stimulation for depression and aphasia. A health technology assesment

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from the Ordering Forum for The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Care Service in Norway

Updated:
Last search for studies:
December, 2021.

Peer review:
Stein Andersson, Professor,
Department of Psychology,
University of Oslo

Frank Becker, Head of clinic,
Sunnaas sykehus; Ass.
Professor, University of Oslo

Kjetil Gundro Brurberg,
Department Director,
Norwegian Institute of Public
Health

Executive summary (English)

Introduction

It is estimated that 20 % of persons in Norway will experience depression during their lifetime, and depression is ranked fourth among disorders that reduce both quality of life and life years. About 9000 persons in Norway are affected by stroke every year and roughly 30 % of those affected get aphasia. The occurrence of primary progressive aphasia is uncertain, but a prevalence of 3-4 per 100 000 has been suggested. Standard care for depression is psychotherapy and antidepressants, and for aphasia, language therapy is given. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a mild neuromodulation technique. During treatment, electrodes are placed on the patient's skull and deliver a weak direct current which affects the cortical regions beneath. tDCS may be combined with standard therapy for depression and aphasia or may be offered to depressive patients that are unable or unwilling to use antidepressants.

Objective

The objective of this health technology assessment was to investigate the efficacy and safety, and to perform an economic evaluation of tDCS for depression, poststroke aphasia, and primary progressive aphasia.

Methods

We did a simple literature search for systematic reviews, and a systematic search for randomized trials published after the searches in the reviews were conducted. We included one systematic review on tDCS for depression and one on tDCS for poststroke aphasia. The review on tDCS for depression only included trials comparing tDCS with sham-tDCS (placebo). We therefore conducted a separate systematic search for randomized trials comparing tDCS with antidepressants and for studies reporting quality of life and health economic evaluations. All searches were conducted in September - December 2021.

The entire group evaluated and selected the most relevant and updated systematic reviews with the highest methodological quality. Two researchers read the titles, abstracts, and full texts of all relevant publications from the systematic searches. One researcher extracted and analyzed data from the included trials, and another verified the data extraction. We made our own judgements of the risk of bias in trials identified in the systematic searches and used the authors judgements in trials that were included from the systematic reviews. The entire group and the clinical experts evaluated our certainty of each result using GRADE.

We also conducted a cost-analysis of tDCS treatment for depression, poststroke aphasia, and primary progressive aphasia in Norway.

Results

We included 25 trials on tDCS for depression, 27 trials on tDCS for poststroke aphasia, and 2 trials on tDCS for primary progressive aphasia.

Effects of tDCS were observed at the end of treatment and were even more prominent after a period of follow-up in both depression and poststroke aphasia. Compared to sham-tDCS, tDCS increased response rates and probably improved depression scores and remission rates for patients with moderate to severe depression at 2-7 weeks follow-up (Summary of findings table). Small or no differences were found between patients given tDCS and patients given antidepressants. Compared to sham-tDCS, tDCS probably improved functional communication and naming of nouns, and may have improved naming of verbs for participants with poststroke aphasia at 1-6 months follow-up (Summary of findings table).

Summary of findings: tDCS for depression and poststroke aphasia

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants	Certainty (GRADE)
	sham-tDCS	tDCS			
tDCS for depression					
Depression score	-	SMD 0.60 SD lower (0.81 lower to 0.38 lower)	-	472	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Response	237 per 1 000	471 per 1 000 (350 to 672)	RR 1.99 (1.48 to 2.67)	411	⊕⊕⊕⊕ High
Remission	134 per 1 000	267 per 1 000 (175 to 410)	RR 1.99 (1.30 to 3.05)	411	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Drop-out	89 per 1 000	69 per 1 000 (45 to 110)	RR 0.78 (0.50 to 1.23)	1062	⊕⊕○○ Low ^{b,c}
tDCS for poststroke aphasia					
Functional communication	-	SMD 0.29 SD higher (0.11 lower to 0.69 higher)	-	103	⊕⊕⊕○ Moderate ^b
Naming of nouns	-	SMD 0.66 SD higher (0.27 higher to 1.12 higher)	-	113	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Naming of verbs	-	SMD 0.94 SD higher (0.28 lower to 2.16 higher)	-	12	⊕⊕○○ Low ^{b,d}
Drop-out and serious adverse effects	70 per 1 000	49 per 1 000 (25 to 95)	RR 0.69 (0.35 to 1.35)	428	⊕⊕⊕○ Moderate ^b

The outcomes were measured at 2-7 weeks follow-up in patients with depression and at 1-6 months follow-up in patients with poststroke aphasia.

a. Broad confidence interval including large and small effects

b. Broad confidence interval including no effect and both positive and negative effects

c. High risk of bias in multiple studies

d. Few participants (low statistical power)

tDCS probably resulted in small or no differences in the proportion of drop-out and serious adverse effects, but mild and transient side effects such as skin redness, tingling, and itching under the electrodes were reported in most of the included trials.

The evidence on tDCS for primary progressive aphasia was highly uncertain.

A 4-week tDCS treatment for depression costs about 16,000 NOK in a home-based setting, and about 81,000 NOK in an outpatient setting. The costs of home-based tDCS combined with language therapy are about 33,000 NOK for poststroke aphasia and about 31,000 NOK for primary progressive aphasia, in which the additional costs of tDCS are about 15,000 NOK and 12,000 NOK respectively. tDCS combined with language therapy in an outpatient setting costs about 74,000 NOK for poststroke aphasia and about 56,000 NOK for primary progressive aphasia, in which the additional cost of tDCS is about 2500 NOK. The number of tDCS treatments needed each year, is estimated to be 1-2 for depression and 1-4 for aphasia.

Discussion

The evidence on tDCS for depression and poststroke aphasia addresses all the research questions of this health technology assessment. The trials on depression mainly included patients with moderate to severe depression. The treatment-induced effects reported here are therefore valid for this patient group but are not necessarily valid for patients with mild depression. The evidence is also less comprehensive for bipolar than for unipolar depression. However, subgroup analysis did not indicate that patients with these indications differed in the response to tDCS treatment. For poststroke aphasia, most trials combined tDCS with language therapy and we do not know whether tDCS can provide similar effects if applied alone. Nevertheless, one will probably combine tDCS with language therapy also in Norwegian practice. The number of participants in the trials of primary progressive aphasia was too low to detect clinically important differences (low statistical power). Novel studies investigating the effect of tDCS for primary progressive aphasia are therefore warranted.

To conduct a cost-analysis, we had to make several assumptions on how tDCS may be applied in a home-based and an outpatient setting. The assumptions were made by consulting clinical experts and suppliers of tDCS devices, but are, despite these efforts, to some degree uncertain. The costs may thus have been both over- and underestimated.

Conclusion

tDCS treatment probably reduces symptoms of depression in patients with moderate to severe depression. The effect of tDCS is probably not greater than antidepressant effects. tDCS treatment probably reduces language impairment in patients with poststroke aphasia when combined with language therapy. tDCS treatment did not increase the proportion of drop-out and serious adverse effects, but mild and transient side effects must be expected. The evidence on tDCS for primary progressive aphasia is highly uncertain. Based on the current evidence it is impossible to estimate whether tDCS is cost effective, but we have estimated approximate costs based on certain assumptions. The largest costs are those associated with hospital staff, and home-based treatment is thus less expensive than outpatient care.

Forord

Folkehelseinstituttets (FHI) område for helsetjenester fikk i mai 2021 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en forenklet metodevurdering om transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon og afasi (ID2021_057). På bakgrunn av kunnskapsgrunnlagets omfang og fagekspertenes innspill ble imidlertid oppdraget levert som en fullstendig metodevurdering. Metodevurderingen er relevant for beslutningstakere som vurderer innføring av transkraniell likestrømsstimulering i spesialisthelsetjenesten, og for klinikere som skal vurdere pasienters behov for denne typen behandling.

FHI følger en felles framgangsmåte i arbeidet med kunnskapsoppsummeringer, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metode, resultater og i diskusjon av funnene.

Bidragsytere

Prosjektleder: Hege Kornør

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Jon-Vidar Gaustad, Linn Kleven, Ingrid Harboe, Annette Vogt Flatby

Eksterne fagekspert/medforfattere: Eivind Aakhus (Sykehuset Innlandet), Martin Bystad (Universitetssykehuset i Nord-Norge) og Ingvild Røste (Lovisenberg Diakonale Sykehus)

Mange takk til eksterne fagfeller Stein Andersson (Universitetet i Oslo) og Frank Becker (Sunnaas sykehus og Universitetet i Oslo) og til intern fagfelle Kjetil Gundro Brurberg for gjennomlesing av og kommentarer til hele rapporten. Vi vil også gjerne takke FHI-kolleger Jan Abel Olsen for støtte og innspill til arbeidet med kostnadsvurderinger, Severin Zinöcker for oversettelse fra tysk og vurdering av risiko for skjevheter, og Elisabeth Hafstad for fagfellevurdering av søkestrategier.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ekstern fagfelle Frank Becker oppgir å ha mottatt støtte fra Sunnaasstiftelsen til anskaffelse av to tDCS-apparater i 2014/15. Ingen av apparatene har vært benyttet i behandling av pasienter med depresjon eller afasi. Det var ellers ingen som hadde noen interessekonflikt.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Hege Kornør
prosjektleder, avdelingsdirektør

Aktivitetslogg

Forenklet metodevurdering bestilt av Bestillerforum for nye metoder:	31. mai 2021
Eksterne fagekspertter oppnevnt:	17. juni og 6. september 2021
Prosjektstart:	22. september 2021
Rapport godkjent av fagdirektør i FHI:	28. mars 2022
Rapport sendt til Bestillerforum for nye metoder:	28. mars 2022

Innledning

Beskrivelse av problemet

Depresjon

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten (1) anslår at hver femte person vil oppleve depresjon i løpet av livet. Depresjon er en sterk risikofaktor for å falle ut av inntektsgivende arbeid i kortere eller lengre tid, og en viktig medvirkende faktor til uførhet. Verdens helseorganisasjon rangerer depresjon på fjerdeplass over de lidelser som medfører størst tap av livskvalitet og leveår i verden (2). Depresjon er også i stor grad en tilbakevendende lidelse. En undersøkelse av personer som har blitt behandlet for depresjon, viste at to tredeler opplevde ny depresjon i løpet av en tiårs periode (3). Sentrale symptomer ved depresjon er senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi. Enkelte pasienter opplever gjentatte episoder med depresjoner, og en eller flere episoder med økt energi og overaktivitet (hypomani) eller ukritisk atferd med hevet stemningsleie (mani). Denne formen for depresjon kalles bipolar depresjon og er mer alvorlig enn unipolar depresjon som kun innebærer depressive episoder.

Diagnosemanualen International Classification of Diseases (ICD-10) deler klinisk depresjon inn i mild og moderat depressiv episode og alvorlig depressiv episode med eller uten psykose (F32.0-3), tilbakevendende depresjon (F33.0-3) og depresjon i bipolar lidelse (F31.3-5). Diagnostiseringen gjøres ved å kartlegge varighet og antall symptomer gjennom klinisk intervju med pasienten. I tillegg anbefales bruk av standardiserte hjelpemidler for vurdering av depresjonsdybde, og som hjelpemiddel til å følge opp behandling. Eksempler er Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hospital Anxiety and Depression Rating scale (HADS), Becks depresjonsinventorium-II (BDI), og Geriatric Depression Scale (GDI) hos eldre (1).

Ved milde former for depresjon tilbys rådgivning og strukturert psykologisk behandling (psykoterapi). Medikamentell behandling (antidepressiver) vurderes når depresjonen ikke responderer på ikke-medikamentelle tiltak, og hos pasienter som tidligere har hatt moderate og alvorlige depresjoner (1). Hvis tiltak som psykoterapi og medikamentell behandling ikke gir effekt, kan elektrokonvulsiv behandling (ECT) vurderes. ECT innebærer at en liten mengde elektrisk strøm sendes gjennom en del av hjernen mens pasienten er under narkose og får muskelavslappende midler (4). Dette utløser et kortvarig krampeanfall. ECT kan gis som serie eller vedlikeholdsbehandling. En ECT-serie gis

for å behandle en depressiv episode, mens vedlikeholds-ECT gis for å motvirke risiko for tilbakefall av depresjon. Pasienter som får ECT-serie vil vanligvis være innlagt i psykiatrisk sykehus under behandlingen. Etter ECT kan det oppstå bivirkninger som konsentrasjons- og hukommelsesproblemer. Også medikamentell behandling kan gi alvorlige bivirkninger. Det er behov for andre behandlingsalternativ for depresjonspasienter som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller ECT.

Afasi

Afasi er språkvansker som skyldes en ervervet skade eller sykdom i hjernen. Graden av afasi kan variere fra lette vansker til sterkt nedsatt språkfunksjon med liten evne til å snakke, forstå tale, lese og skrive. Afasi kan føre til mindre aktivitet og sosial deltagelse, ensomhet og uførhet. Symptomene avhenger av hvilken del av hjernen som er skadet og omfanget av skaden.

Hjerneslag er den vanligste årsaken til afasi. *Norsk hjerneslagregister* rapporterer at cirka 9000 personer rammes av hjerneslag i Norge hvert år og om lag 30 % av disse får afasi (5). Ved afasi etter hjerneslag, opptrer symptomene akutt og tilstanden vil i de fleste tilfeller være relativt stabil etter noe tid. Afasi kan også forårsakes av en degenerativ hjernesykdom. Degenerative hjernesykdommer kjennetegnes av gradvis tiltakende celledød i hjernen, og etter hvert utvikling av demens. Når afasi er det første fremtredende (dominerende) symptomet i en degenerativ hjernesykdom, kalles det primær progressiv afasi. De to vanligste demensformene som kan forårsake primær progressiv afasi er Alzheimers sykdom og frontotemporal demens. Ved primær progressiv afasi opptrer symptomer gradvis, og med tiden forverres afasi-symptomene og andre symptomer kommer i tillegg. Det finnes ikke sikre tall for forekomst av primær progressiv afasi, men det er antydning en prevalens på 3-4/100 000 (6).

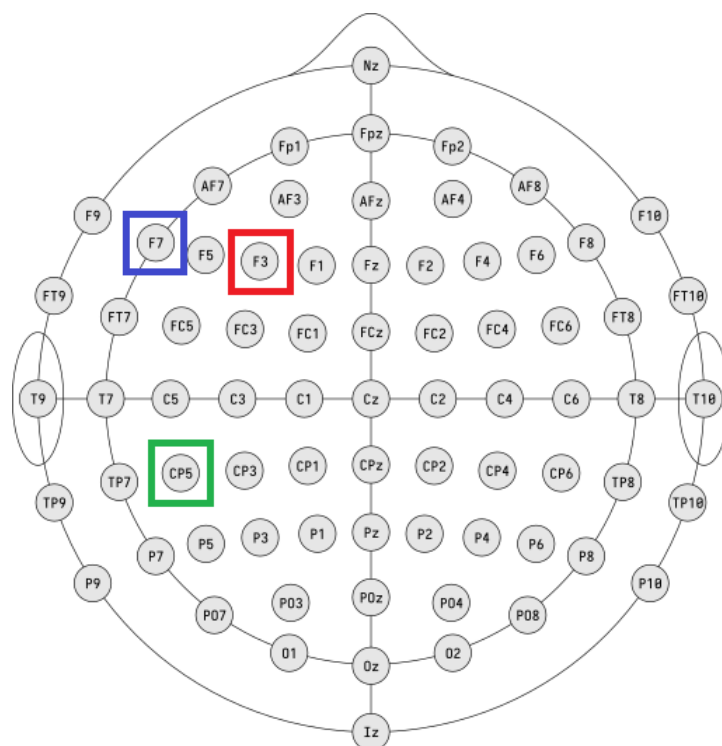
Afasi behandles med språktrening hos logoped, enten ved direkte behandling som tar sikte på å bedre språkfunksjonen i seg selv, eller indirekte, med kompenserende tiltak for å bedre funksjonell kommunikasjon. Mange pasienter har begrenset utbytte av eksisterende terapeutiske muligheter, og det er behov for alternative behandlingsformer for denne pasientgruppen.

Beskrivelse av tiltaket

Transkraniell likestrømsstimulering (transcranial direct current stimulation; tDCS) er en ikke-invasiv metode for å stimulere hjernen. To elektroder (anode og katode) plasseres på hodebunnen til pasienten og deretter gis en svak elektrisk strøm som påvirker underliggende kortikale områder. Typisk gis 1-2 mA likestrøm i løpet av 10-30 minutter ved å benytte en bærbar batteridrevet stimulator, og behandlingen gjentas daglig i 2-4 uker. Pasienten er våken under behandlingen og trenger ikke narkose eller muskelavslappende midler. Behandlingen kan gis av helsepersonell på klinikk, og/eller gjennomføres av pasienten i eget hjem dersom pasienten får låne utstyr og gis tilstrekkelig opplæring. Hensikten med tDCS er å modulere aktiviteten i korteks (depolarisere og hyperpolarisere neuroner). Dette innebærer en endring i hvilemembranpotensialet og

når korteks utsettes for stimulering med tDCS over tid (minimum 10 minutter), vil disse endringene vedvare etter at stimuleringen avsluttes (7;8). Både depresjon og afasi er forbundet med nedsatt kortikal aktivitet (9;10). En sentral mekanisme med tDCS er derfor å stimulere denne aktiviteten. Flere studier har påvist klinisk effekt av tDCS hos pasienter med depresjon og afasi (11;12). Det er også vist at behandlingsformen tolereres godt, og bivirkninger rapporteres som milde og forbigående. De vanligste bivirkningene er kløe eller lett prikking under elektrodene (13). Bivirkninger som konsentrasjonsvansker og hukommelsesforandringer som kan forekomme ved ECT forekommer ikke ved tDCS.

Under behandlingen plasseres elektrodene over de delene av korteks man ønsker å stimulere, og elektrodeplasseringen kan beskrives ved hjelp av *10-10 EEG system* som er illustrert i Figur 1 (14). Ved behandling av depresjon plasseres anoden vanligvis over venstre dorsolateral prefrontal korteks (området man ønsker å stimulere), mens katoden vanligvis plasseres over høyre hjernehalvdel. Denne anodeplasseringen tilsvarer områdene omkring posisjon F3 i *10-10 EEG system* (Figur 1; rødt kvadrat). Ved behandling av afasi plasseres vanligvis anoden over venstre inferior frontal gyrus (Brocas område) eller venstre posterior superior temporal gyrus (Wernickes område), mens katoden plasseres over høyre hjernehalvdel. Disse anodeplasseringene tilsvarer henholdsvis områdene omkring F7 og CP5 i *International 10-10 EEG system* (Figur 1; blått og grønt kvadrat). Når anoden plasseres over området man vil stimulere kalles tDCS-behandlingen anodal. Ved behandling av afasi er det også forsøkt å plassere katoden over området man ønsker å stimulere. Denne typen tDCS-behandling kalles katodal.



Figur 1. Illustrasjon av elektrodeplassering definert i *10-10 EEG system* (14). Illustrasjonen viser hodeskallen sett ovenfra. Forhodet er i toppen av figuren (med nesens som peker ut), bakhodet er nederst. Ved behandling av depresjon plasseres vanligvis anodeelektroden i områdene omkring posisjon F3 (over venstre dorsolateral prefrontal korteks; markert med rødt kvadrat), mens ved behandling av afasi plasseres anodeelektroden ofte i

områdene omkring posisjon F7 eller CP5 (over Brocas eller Wernickes område; markert med blått og grønt kvadrat). Illustrasjonen er hentet fra Wikimedia Commons.

tDCS må ikke forveksles med «Trancranial Magnetic Stimulation (TMS)». Den viktigste forskjellen er at TMS gir magnetiske impulser, mens tDCS gir likestrøm. Ved TMS plasseres en spole over det kortikale området man ønsker å stimulere, og spolen danner magnetiske felt som modulerer aktiviteten i korteks (15). TMS er ikke-invasiv og krever verken narkose eller muskelavslappende midler, men utstyret er mer avansert og dyrere enn tDCS-apparater og kan ikke brukes til hjemmebehandling.

Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?

Det er publisert flere systematiske oversikter om tDCS for depresjon de siste to årene (11;16-18). Hovedkonklusjonene i oversiktene er at tDCS reduserer symptomene ved depresjon og at behandlingen tolereres godt. Det er behov for å vurdere kvaliteten til de systematiske oversiktene, og å sammenstille resultater fra oversikter av god kvalitet med eventuelt nyere studier.

Elsner og kolleger publiserte i 2019 en Cochrane-rapport om tDCS for slagindusert afasi (12). Rapporten konkluderte med at tDCS kan forbedre pasienters språkfunksjon målt med tester for benevning. Rapporten påpekte også at ulike tDCS- behandlinger ble benyttet, at primærstudiene var små, og at det var behov for mer forskning. Det er behov for å sammenstille og formidle resultatene fra Cochrane-rapporten og nyere studier.

Det er også publisert systematiske oversikter om tDCS for primær progressiv afasi de siste to årene (19-21). De systematiske oversiktene baserer seg ikke utelukkende på randomiserte kontrollerte studier, og det er behov for å vurdere kvaliteten til oversiktene og å sammenstille resultater fra oversikter av god kvalitet med eventuelle nyere studier.

Mål og problemstilling

Hensikten med dette prosjektet er å undersøke effekt og sikkerhet ved tDCS for (1) depresjon, (2a) slagindusert afasi og (2b) primær progressiv afasi. Vi vil også gjøre en helseøkonomisk vurdering av tiltaket. Bestillerforum for nye metoder å ga oppdrag om forenklet metodevurdering, men på bakgrunn av innspill fra fageksperter og kunnskapsgrunnlagets uventet store omfang ble oppdraget levert som en fullstendig metodevurdering.

Metode - effekt og sikkerhet

I denne fullstendige metodevurderingen har vi tatt utgangspunkt i et enkelt litteratursøk etter eksisterende oppsummert forskning, og supplert dette med systematiske søk etter ytterligere primærstudier. Vi har gjenbrukt den eksisterende oppsummerte forskningen der det har vært mulig, og ellers fulgt FHIs metodehåndboks metoder for utvelgelse, dataauthenting, vurdering og oppsummering av forskning (22).

Ettersom den opprinnelige bestillingen for denne metodevurderingen gjaldt en *forenklet* metodevurdering har vi ikke utformet og publisert en prosjektplan.

Inklusjonskriterier

Studiedesign:

Systematiske oversikter over randomiserte studier og nyere, supplerende randomiserte studier. Vår metodehåndbok oppgir at følgende kriterier må være oppfylt for at en oversikt skal kunne kalles systematisk (22):

1. Oversikten må oppgi søkestrategi.
2. Oversikten må inneholde klare inklusjonskriterier.
3. Oversikten må ha kvalitetsvurdert de inkluderte studiene og/eller oversiktene.

Oversikter som ikke oppfylte disse kriteriene ble ekskludert. Ved to eller flere overlappende systematiske oversikter inkluderte vi den mest relevante, oppdaterte, og metodisk beste (vurdert med AMSTAR-2 (23)).

Problemstilling 1:

Populasjon:

Voksne med:

- a. Unipolar depresjon
- b. Bipolar depresjon

Alle alvorlighetsgrader av depresjon ble inkludert. Vi ekskluderte studier hvor deltakerne hadde depresjon sekundært til andre tilstander, som for eksempel depresjon etter hjerneslag og svangerskapsdepresjon.

Tiltak:

Behandling med transkraniell likestrømsbehandling (tDCS), alene eller i kombinasjon med annen behandling.

Sammenlikning:

Sham-tDCS (placebo) alene eller i kombinasjon med annen behandling, annen behandling alene, eller ingen behandling (som f.eks. venteliste).

Utfall:

Alle depresjonsmål inkludert skår fra validerte depresjons-skjemaer, remisjon og respons, som rapportert i de inkluderte studiene (se resultatdelen).

Bivirkninger/uønskede effekter, frafall, arbeidsdeltakelse og helse relatert livskvalitet.

Problemstilling 2:

Populasjon:	Voksne med: <ul style="list-style-type: none">a. Afasi forårsaket av hjerneslagb. Primær progressiv afasi.
Tiltak:	Behandling med tDCS, alene eller i kombinasjon med standard behandling.
Sammenlikning:	Sham-tDCS (placebo) alene eller i kombinasjon med standard behandling, standard behandling alene eller ingen behandling (som f.eks. venteliste).
Utfall:	Alle mål for språkfunksjon, som rapportert i de inkluderte studiene (se resultatdelen). Bivirkninger/uønskede effekter, frafall, arbeidsdeltakelse og helse relatert livskvalitet.

Litteratursøk

Søk etter systematiske oversikter

Prosjektmedarbeider Jon-Vidar Gaustad (JVG) gjorde et enkelt litteratursøk i september 2021 etter systematiske oversikter i databasene Epistemonikos og MEDLINE (PubMed). Søkord i Epistemonikos var «transcranial direct current stimulation», og i MEDLINE «transcranial direct current stimulation AND depression» og «transcranial direct current stimulation AND aphasia».

Oppdateringssøk

For å få med studier publisert etter søkedatoene i fem tidlig identifiserte systematiske oversikter (11;12;16;19;20), gjorde vi et nevnt nettverkssøk med søkeverktøyet MAG (Microsoft Academic Graph) via det digitale verktøyet EPPI-Reviewer (24). MAG, som opphørte i mars 2022, brukte maskinlæringsalgoritmer til å finne referanser til vitenskapelige publikasjoner som ligner publikasjonene brukeren oppgir er relevante. Vi søkte også etter randomiserte studier publisert i 2019-2021, i Ovid MEDLINE, Embase, APA PsycInfo, Epistemonikos og Cochrane CENTRAL. Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe (IH) utførte søkene i oktober 2021 (vedlegg 1).

Suppleringsøk: tDCS sammenliknet med antidepressiver for depresjon

Ettersom ingen av de utvalgte systematiske oversiktene sammenliknet tDCS med antidepressiver for depresjon, som er en sammenlikning av stor klinisk betydning, gjorde vi et eget søk etter randomiserte studier for denne sammenlikningen i Cochrane CENTRAL, Ovid MEDLINE og Embase (Ovid) med avgrensning til publiseringsår 2000-2021. Fordi Cochrane CENTRAL jevnlig høster kontrollerte studier fra mange sentrale søkelys kilder, begrenset vi dette søket til de tre nevnte databasene. Oppdateringssøk og

suppleringsøk ble fagfellevurdert av Elisabet Hafstad og utført av IH i desember 2021 (vedlegg 1).

Søk etter pågående studier

Vi (IH) søkte etter pågående studier i ClinicalTrials.gov og WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) i september 2021 (vedlegg 1).

Utvelging av studier

Systematiske oversikter

Én prosjektmedarbeider (JVG) gikk gjennom titler og sammendrag, og valgte ut systematiske oversikter som handlet om tDCS. Hele prosjektgruppen i fellesskap valgte så ut de titlene som dekket våre problemstillinger og var mest oppdatert. Vi innhentet og vurderte de utvalgte titlene i fulltekst, og inkluderte de metodisk beste, mest relevante og med mest oppdatert litteratursøk.

Randomiserte studier

Titler og sammendrag fra oppdaterings- og suppleringsøkene ble vurdert opp mot inklusjonskriteriene av én prosjektmedarbeider (Annette Vogt Flatby eller JVG). Vi innhentet studier som virket relevante i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (AVF og JVG) gjorde deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skulle inkluderes. Vi brukte det digitale verktøyet Covidence (25) i utvelgesprosessen.

Pågående studier

Én prosjektmedarbeider (AVF eller JVG) vurderte referansene fra søkene etter pågående studier opp mot inklusjonskriteriene.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi gjenbrakte vurderinger av risiko for skjevheter fra de inkluderte systematiske oversiktene.

For de randomiserte studiene fra oppdaterings- og suppleringsøkene benyttet vi den første versjonen av Cochranes Risk of Bias-verktøy (26). To prosjektmedarbeidere (AVF og JVG) gjorde vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon.

For å vurdere hvilke systematiske oversikter som var de metodisk beste, brukte vi AMSTAR 2 (23). To prosjektmedarbeidere (JVG og Hege Kornør) gjorde vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon.

Publiseringskjevheter

For å vurdere risiko for publiseringskjevhet lagde vi et funnel plot for hvert utfall rapportert i ti eller flere primærstudier. Funnel plotene lagd vi ved hjelp av programvaren Review Manager (27).

Uthenting av data

Vi gjenbrukte data fra de inkluderte systematiske oversiktene.

En prosjektmedarbeider (JVG) hentet ut data fra de inkluderte randomiserte studiene fra oppdaterings- og suppleringsøkene, og en annen (AVF) kontrollerte at dataene stemte med det som var rapportert i publikasjonen. Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene:

- Studiedesign, referanse, land og årstall
- Om deltakere: antall, kjønn, diagnose, resistans mot antidepressiver (ved depresjon), tid fra hjerneslag til inklusjon (ved slagindusert afasi), tid fra presentasjon av symptomer til inklusjon (ved primær progressiv afasi)
- Om tiltaket: Antall tDCS-behandlinger, hyppighet, varighet, strømstyrke, elektrodeposisjon, eventuell tilleggsbehandling, eventuell vedlikeholdsbehandling i oppfølgingstid
- Om sammenlikning: beskrivelse av sham-tDCS, eventuell tilleggsbehandling
- Om utfall: tidspunkter for utfallsmål, frafall fra behandling, bivirkninger, alle depresjonsmål og mål for språkfunksjon som ble rapportert i de inkluderte primærstudiene

Analyser

Vi sorterte studiene og resultatene etter indikasjon, sammenlikning og utfall.

For dikotome utfall, som behandlingsrespons, beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall, som depresjonssymptomer, målt med like målemetoder, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder beregnet vi standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) med 95 % KI. SMD tilsvare Hedges g , som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse=0,2, medium effektstørrelse=0,5 og stor effektstørrelse=0,8.

Når det var mulig beregnet vi også RR, MD og SMD med 95 % KI for studier der forskerne ikke oppga disse selv. Vi beregnet effektestimater for utfall rapportert i de inkluderte randomiserte studiene, selv når det ikke var mulig å gjøre metaanalyser. Vi brukte relative effektestimater direkte fra de inkluderte studiene. I de tilfellene studiene rapporterte data på andre måter, som i figurer eller grafer, hentet vi ut tilgjengelige data ved bruk av standard programvare for bildeanalyse.

Når de inkluderte systematiske oversiktene hadde brukt de samme beregningene som beskrevet ovenfor, gjorde vi ikke egne beregninger, men hentet ut resultatdataene og gjenbrukte dem i metaanalyser sammen med resultatene fra de inkluderte randomiserte studiene fra oppdaterings- og suppleringsøkene.

For studier av depresjon, utførte vi subgruppeanalyser av depresjonstype (unipolar/bipolar depresjon), behandlingsstrategi (monoterapi/kombinasjonsterapi¹), og vedlikeholdstrategi (vedlikeholdsbehandling¹ med tDCS/ingen behandling i oppfølgingsperiode). Hensikten med subgruppeanalysene var å undersøke om effekten av tDCS-behandling var forskjellig for pasienter med unipolar og bipolar depresjon, og om behandlingseffekten var forskjellig avhengig av om tDCS ble gitt alene eller i kombinasjon med annen behandling. Vi ønsket også å undersøke om vedlikeholdsbehandling med tDCS etter den intensive behandlingsperioden var gunstig for å oppnå langvarig effekt av tDCS. For studier av slagindusert afasi, utførte vi subgruppeanalyser av stimuleringsstype (anodal tDCS / katodal tDCS / dual tDCS). Hensikten med subgruppeanalysen var å undersøke om effekten av tDCS var forskjellig avhengig hvilken stimuleringsstype som ble brukt. Bare to studier av primær progressiv afasi ble inkludert, og subgruppeanalyse ble ikke vurdert hensiktsmessig for denne populasjonen. Vi lagde forestplots og regnet ut et samlet effektestimert for hver subgruppe.

Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager (27).

Narrative analyser

For enkelte utfall var det ikke mulig å sammenstille resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser. Vi analyserte derfor resultatene for disse utfallene narrativt.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (28) og det digitale verktøyet GRADEpro (29). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit ⊕⊕⊕⊕ Vi har stor tillit til at effektestimert ligger nær den sanne effekten

¹ Se resultatdelen for nærmere forklaring

- Middels tillit ⊕⊕⊕○ Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
- Lav tillit ⊕⊕○○ Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
- Svært lav tillit ⊕○○○ Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi (AVF og JVG med støtte fra HK og fagekspertene Eivind Aakhus, Martin Bystad og Ingvild Røste) brukte de fem GRADE-kriteriene for å vurdere grad av tillit til hvert effektestimater fra metaanalysene. De fem kriteriene er: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlings-skjevhet (publication bias). Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon.

Statistisk styrkeberegning

Vi beregnet «optimal informasjonsstørrelse (OIS)» for utvalgte utfallsmål for å vurdere om antall deltakere som inngikk i metaanalysene var stort nok til å kunne oppdage klinisk relevante forskjeller og vurdere presisjon. Vi benyttet standard statistisk styrkeberegning med $\alpha = 0,05$ og $\beta = 0,2$ for alle beregningene. Detaljert beskrivelse av statistisk styrkeberegning presenteres sammen med GRADE tabeller i vedlegg 7.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene er tilgjengelig i en artikkel av Guyatt og medarbeidere (30) og på nettstedet www.gradeworkinggroup.org.

Resultater - effekt og sikkerhet

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Søk etter systematiske oversikter

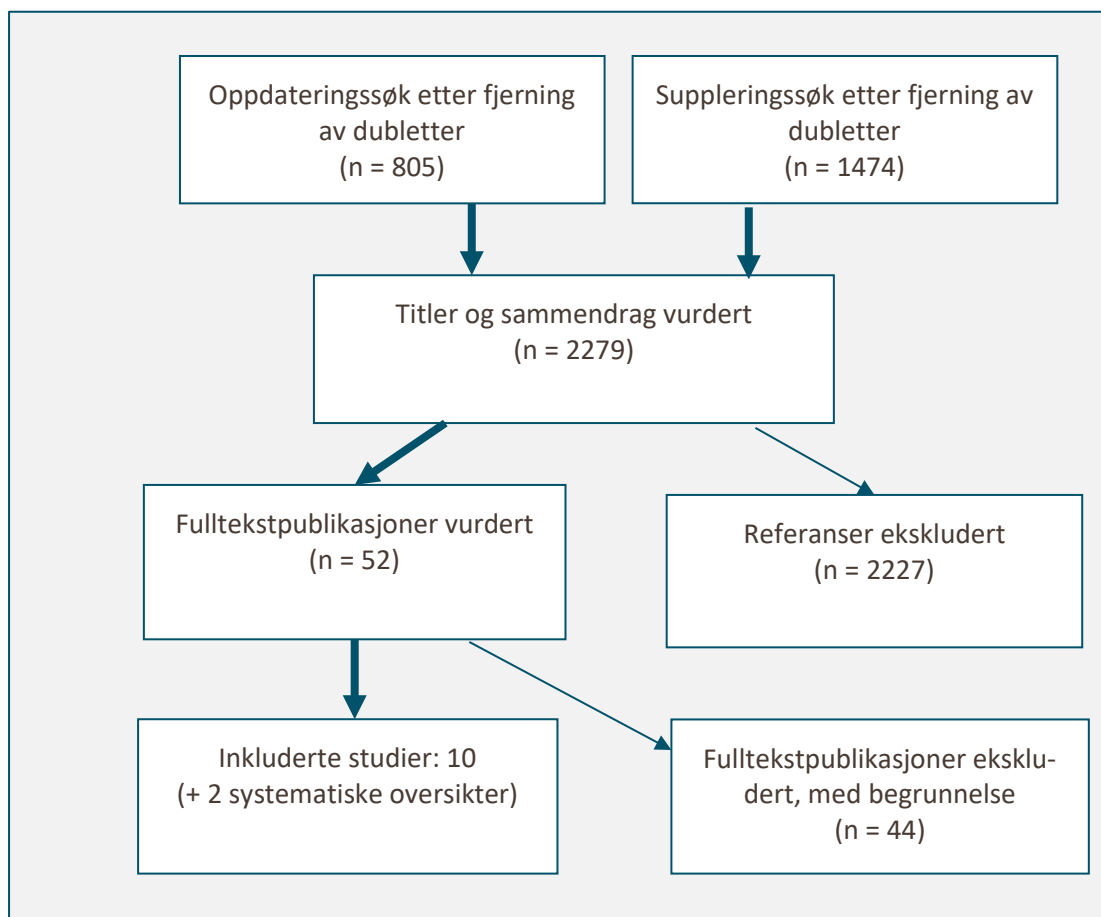
De enkle litteratursøkene etter systematiske oversikter identifiserte 29 titler som omhandlet tDCS for depresjon (11;13;16;17;31-48) eller afasi (12;19-21;49-51). Av disse valgte vi ut femten titler som så ut til å dekke våre problemstillinger og være oppdaterte, åtte om tDCS for depresjon (11;16;17;31-34;44) og sju om tDCS for slagindusert eller primær progressiv afasi (12;19-21;49-51). Vi innhentet og vurderte de utvalgte titlene i fulltekst, og ekskluderte fem som ikke oppfylte kriteriene for systematiske oversikter (20;32-34;51). Av de ti gjenværende systematiske oversiktene inkluderte vi de to som var mest relevante og oppdaterte, og hadde best metodisk kvalitet. De to oversiktene handlet om henholdsvis tDCS for depresjon (11) og tDCS for slagindusert afasi (12). Se vedlegg 2 for en oversikt over de ekskluderte oversiktene, med begrunnelser for eksklusjonene.

Oppdateringssøk

Oppdateringssøkene ga 805 treff etter fjerning av dubletter (Figur 2). Av disse ekskluderte vi 770 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre, allerede var inkluderte eller var hentet fra studieregistre. Vi fikk tak i og vurderte 37 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 28. Eksklusjonsårsakene var konferansesammendrag for ti studier, ikke-randomisert studie for ni studier, feil populasjon for fem studier, feil utfall for fire studier og feil intervensjon for én studie (vedlegg 3). Vi inkluderte ni studier, tre om tDCS for depresjon (52-54) og seks om tDCS for afasi (55-59).

Suppleringsøk

Suppleringsøkene ga 1474 treff etter fjerning av dubletter (Figur 2). Av disse ekskluderte vi 1457 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi innhentet og vurderte 17 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 16. Eksklusjonsårsaken var studieprotokoll for to studier, konferansesammendrag for fem studier, ikke-randomisert studie for fire studier, feil populasjon, utfall eller sammenligning for fem studier, og originalartikkel allerede inkludert for ni studier (vedlegg 4). Den ene studien vi inkluderte undersøkte effekten av tDCS i kombinasjon med stemningsstabiliserende legemidler (60).



Figur 2. Flyttdiagram over utvelgelse av studier.

Søk etter pågående studier

Søkene etter pågående studier identifiserte 56 unike studier. Av disse var 39 relevante for våre problemstillinger (vedlegg 5).

Beskrivelse av de inkluderte studiene om tDCS for depresjon

Vi inkluderte én systematisk oversikt, Razza 2020 (11), og én randomisert studie, Zhou 2020 (52), som undersøkte effekten av transkranieell likestrømsstimulering (tDCS) sammenliknet med sham-tDCS. Razza 2020 var basert på et litteratursøk fra 6. januar 2020, og inkluderte 23 randomiserte studier, hvorav 21 oppfylte våre inklusjonskriterier og kunne inkluderes i våre analyser. Vi vurderte den metodiske kvaliteten til Razza 2020 som lav.

Vi inkluderte fire randomiserte studier som undersøkte effekten av tDCS sammenliknet med antidepressiver. To av studiene (Brunoni 2013 og Brunoni 2017) var inkludert i den systematiske oversikten Razza 2020. Disse studiene brukte to intervensjonsgrupper (tDCS og antidepressiver) og én eller to kontrollgrupper, slik at effekten av tDCS kunne sammenlignes både med sham-tDCS og med antidepressiver (61;62). Vi inkluderte også to randomiserte studier fra oppdateringssøket, Bares 2019 og Park 2020

(53;54). Bares 2019 og Park 2020 brukte én intervensjonsgruppe (tDCS) og én kontrollgruppe (antidepressiver).

Vi inkluderte én randomisert studie fra suppleringsøket, Mardani 2021 (60). Mardani 2021 undersøkte effekten av tDCS som tillegg til stemningsstabiliserende legemidler, sammenlignet med stemningsstabiliserende legemidler alene.

Vi kunne gjenbruke deskriptive data om de inkluderte studiene i Razza 2020, og vurderingene av risiko for skjevheter. Men vi har valgt å hente ut resultatdata fra de inkluderte studiene og gjøre egne analyser. Årsaken til dette er at Razza 2020 ikke rapporterte resultater per intervensjonsarm i de inkluderte studiene, kun effektestimater. Dessuten var det nødvendig å legge resultater fra studier identifisert i oppdaterings- og suppleringsøket til metaanalysene, slik at vi uansett måtte ha hentet inn data fra de inkluderte studiene i Razza 2020. Oversiktsforfatterne hadde ikke vurdert tilliten til resultatene. Vi har derfor gjort våre egne GRADE-vurderinger.

Populasjoner

Den systematiske oversikten inkluderte studier hvor deltakerne hadde unipolar depresjon («major depressive disorder»), bipolar depresjon eller sekundær depresjon (som følge av annen tilstand). I flertallet (18) av de 23 inkluderte randomiserte studiene hadde deltakerne unipolar depresjon. To av studiene inkluderte både deltakere med unipolar og bipolar depresjon, mens de resterende inkluderte deltakere med henholdsvis bipolar depresjon, svangerskapsdepresjon og depresjon som følge av hjerneslag. Vi har ekskludert de to sistnevnte studiene fra våre analyser ettersom denne metodevurderingen ikke omfatter sekundær depresjon. Depresjonsgraden var moderat til alvorlig i 20 av de 21 studiene vi inkluderte fra Razza 2020 (MADRS ≥ 20 -25 eller HDRS ≥ 17 -21) og mild til moderat i den siste (11 < HDRS > 24). De til sammen 942 deltakerne i de 21 studiene i Razza 2020 var i gjennomsnitt 44 år gamle, og 59 prosent var kvinner (Tabell 1). Forfatterne oppga ikke deltakernes nasjonaliteter eller etniske bakgrunn.

Zhou 2020 var utført i Kina, og inkluderte 90 deltakere med unipolar depresjon med moderat til alvorlig depresjonsgrad (Zung Self-Rating Depression Scale ≥ 50). Deltakernes gjennomsnittsalder var 40 år, og kvinneandelen var 67 prosent.

De randomiserte studiene som sammenlignet effekten av tDCS med antidepressiver var utført i Brasil (to studier), Tsjekkia og Sør-Korea, og inkluderte til sammen 394 deltakere med unipolar depresjon med moderat til alvorlig depresjonsgrad (HDRS ≥ 17 eller MADRS ≥ 22 -25). Deltakernes gjennomsnittsalder var fra 41 til 45 år, og kvinneandelen var 63 prosent.

Den randomiserte studien som undersøkte effekten av tDCS som tillegg til stemningsstabiliserende legemidler var utført i Iran og inkluderte 30 deltakere med bipolar depresjon. Deltakernes gjennomsnittsalder var 31 år, og kvinneandelen var 57 prosent.

Tabell 1. Beskrivelse av deltakere i studier av tDCS for depresjon

Studie (referanse)	Antall del-takere	Alder* (år)	Kjønn (% kvinner)	Diagnose (% av studier)	Depresjons-grad	Behandlingsresistens
tDCS vs sham-tDCS						
Razza 2020 (11)	942 (21 primærstudier)	44	59	UD (86 %) UD/BD (10 %) BD (5 %)	Moderat til alvorlig (95%) Mild til moderat (5%)	Ja (33 %) Nei (38 %) NI (29 %)
Zhou 2020 (52)	90	40	67	UD og insomni	Moderat til alvorlig	NI
tDCS vs antidepressiver						
Brunoni 2013 (61)	60	41	63	UD	Moderat til alvorlig	Nei
Brunoni 2017 (62)	185	43	63	UD	Moderat til alvorlig	Nei
Bares 2019 (53)	57	46	63	UD	Moderat til alvorlig	Ja
Park 2020 (54)	92	45	63	UD	Moderat til alvorlig	NI
tDCS + stemningsstabiliserende legemidler vs stemningsstabiliserende legemidler						
Mardani 2021 (60)	30	31	57	BD	NI	NI

*, gjennomsnitt; BD, bipolar depresjon; NI, ikke oppgitt; UD, unipolar depresjon.

Transkraniell likestrømsstimulering

Razza 2020 inkluderte studier som undersøkte effekten av tDCS alene (monoterapi) eller i kombinasjon med annen behandling. Kombinasjonsbehandling kunne enten gå ut på at tDCS-behandling ble påbegynt samtidig med annen behandling, eller at deltakerne fikk tDCS i tillegg til pågående behandling med antidepressiver. I Zhou 2020 fikk deltakerne medikamentell behandling med escitalopram (for depresjon) og zopiklon (for insomni) i tillegg til tDCS.

I flertallet av de inkluderte studiene i Razza 2020 fikk deltakerne minimum ti behandlinger med tDCS (Tabell 2) og behandlingene varte i 20-30 minutter I Zhou 2020 fikk deltakerne 20 behandlinger som varte i 30 minutter. De fleste studiene i Razza 2020 brukte en strømstyrke på 1 eller 2 mA. Zhou 2020 brukte 2 mA. Anodeplassering var over venstre dorsolateral prefrontal cortex i nesten samtlige studier, inkludert Zhou

2020, mens katodeplasseringen var over høyre dorsolateral prefrontal cortex i mer enn halvparten av studiene. I behandlingsperioden ble deltakerne gitt daglig tDCS-behandling. Åtte av studiene i Razza 2020 hadde også en oppfølgingsperiode på 2-7 uker etter behandlingsperioden. I oppfølgingsperioden ble deltakerne gitt vedlikeholdsbehandling i tre studier og ingen tDCS-behandling i fem av studiene. Vedlikeholdsbehandlingen bestod av én tDCS-behandling hver eller annenhver uke.

I studiene som sammenlignet tDCS med antidepressiver, ble deltakere som ble randomisert til tDCS-behandling gitt 12 eller 20 tDCS-behandlinger og placebopiller (Tabell 2). Behandlingene varte i 30 minutter og en strømstyrke på 2 mA ble brukt. Anodeplassering var over venstre dorsolateral prefrontal cortex, mens katodeplasseringen var over høyre dorsolateral prefrontal cortex i alle studiene. Tre av studiene hadde en oppfølgingsperiode på 4-7 uker der deltakerne ble gitt én tDCS-behandling hver eller annenhver uke (vedlikeholdsbehandling).

I Mardani 2021, ble deltakere som ble randomisert til tDCS-behandling gitt 20 tDCS-behandlinger med en varighet på 20 minutter og en strømstyrke på 2 mA. Anodeplassering var over venstre dorsolateral prefrontal cortex, mens katodeplasseringen var over høyre dorsolateral prefrontal cortex.

Åtte (38 %) av studiene i Razza 2020 brukte tDCS-apparatet NeuroConn, tre (14 %) brukte Chattanooga Ionto, to (10 %) brukte Soterix og de øvrige studiene brukte henholdsvis CX-6650 (Rolf Schneider), Reamed-polaris, TCT Research Ltd, ActivaDose Iontophoresis, ENRAF, et egenutviklet apparat, eller apparat var ikke oppgitt. Zhou 2020 brukte tDCS-apparatet fra Transcranial Ltd, Bares 2019 brukte HDCstim, Park 2020 brukte en prototype utviklet av Ybrain, mens Mardani 2021 brukte Oasis Pro.

Tabell 2. Beskrivelse av tDCS for depresjon i de inkluderte studiene

Studie (referanse)	Behandlingsstrategi	Antall behandlinger	Behandlingstid (min/d)	Strøm (mA)	Anodeplasse- ring*	Katodeplas- sering
tDCS vs sham-tDCS						
Razza 2020 (11)	Monote- rapi (32 %) ¹ Kombina- sjonsbe- handling (68 %)	<10 (21 %) 10 (38 %) 12 (21 %) 15 (13 %) >15 (8 %)	20 (50 %) 24 (4 %) 30 (46 %)	0.5 (4 %) 1 (13 %) 1,5 (4 %) 2 (75 %) 2,5 (4 %)	vDLPFC, F3 (96 %) NI (4 %)	hDLPFC, F4 (54 %) hCLO, AF10 (17 %) hSO, Fp2 (17 %) Skulder (4 %) NI (4 %)
Zhou 2020 (52)	Kombina- sjonsbe- handling	20	30	2	vDLPFC, F3	hDLPFC, F4
tDCS vs antidepressiver						
Brunoni 2013 (61)	Monote- rapi	12	30	2	vDLPFC, F3	hDLPFC, F4
Brunoni 2017 (62)	Monote- rapi	22	30	2	vDLPFC, F3	hDLPFC, F4
Bares 2019 (53)	Monote- rapi	20	30	2	vDLPFC, F3	hDLPFC, F4
Park 2020 (54)	Monote- rapi	12	30	2	vDLPFC, F3	hDLPFC, F4
tDCS + stemningsstabiliserende midler vs stemningsstabiliserende midler						
Mardani 2021 (60)	Kombina- sjonsbe- handling	20	20	2	vDLPFC, F3	hDLPFC, F4

*, anodeelektroden ble plassert over området man ønsket å stimulere (anodal stimulering); ¹, prosent angir andel av de inkluderte primærstudiene; F3, F4, AF10 og Fp2 angir elektrodeplas- sering i 10-10 EEG system (Figur 1); hCLO, høyre contralateral orbit; mA, milliampere; hDLPFC, høyre dorsolateral prefrontal cortex; hSO, høyre supraorbitalt område; min/d, minutter per dag; NI, ikke oppgitt; vDLPFC, venstre dorsolateral prefrontal cortex.

Sham-tDCS og antidepressiver

Deltakere som ble randomisert til sham-tDCS fikk den samme behandlingsprotokollen som deltakerne som fikk aktiv tDCS, men med strøm kun tilført i veldig kort tid (typisk 30 sekunder). Anode- og katodeelektroder ble plassert på samme sted som ved aktiv tDCS, behandlingene varte like lenge og antall behandlinger var det samme. I Zhou

2020 fikk deltakerne i sham-tDCS-gruppen de samme medikamentene som deltakerne som fikk aktiv tDCS.

Deltakere som ble randomisert til antidepressiver fikk sertralin (50 mg/dag) i Brunoni 2013 og Park 2020, escitalopram (10 eller 20 mg/dag) i Brunoni 2017, og venlafaksin (minst 150 mg/dag) i Bares 2019, i tillegg til sham-tDCS. Brunoni 2013, Brunoni 2017 og Park 2020 hadde også en oppfølgingsperiode på 4-7 uker etter behandlingsperioden. Deltakerne fikk antidepressiv-behandling i oppfølgingsperioden i Brunoni 2017 og Park 2020, mens Brunoni 2013 ikke oppgav hvorvidt antidepressiver ble gitt i oppfølgingsperioden.

I Mardani 2021 fikk både behandlingsgruppen og kontrollgruppen de stemningsstabiliserende medisinene litium, natrium valproat og karbamazepin. Behandlingsgruppen ble i tillegg gitt tDCS som beskrevet over, men kontrollgruppen ble ikke gitt sham-tDCS.

Utfallsmål

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) var det utfallsmålet som forekom hyppigst blant de inkluderte studiene i Razza 2020, etterfulgt av Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) og Beck's Depression Inventory (BDI) (Tabell 3). Zhou 2020 brukte Zung Self-Rating Depression Scale (Z-SDS). Tre av studiene som sammenlignet tDCS med antidepressiver brukte MADRS, mens den fjerde studien brukte HDRS. Mardani 2021 brukte HDRS. Depresjonsskår basert på skalaene HDRS, MADRS, BDI og Z-SDS ble behandlet som kontinuerlige utfallsmål i den statistiske analysen i de inkluderte primærstudiene og i metaanalysen i denne metodevurderingen. Primærstudiene definerte responsrate som andelen deltakere med ≥ 50 % bedring i depresjonsskår, og remisjonsrate som andelen deltakere med MADRS-skår $\leq 9-10$ eller HDRS-skår $\leq 6-8$ (Tabell 3). Frafall var definert som andel deltakere som ikke fullførte behandlingsprotokollen, og bivirkninger, der de ble rapportert, var selvrapporert, i noen tilfeller med standardisert skjema. Respons, remisjon og frafall var dikotome utfall.

Tabell 3. Beskrivelse av utfallsmål i de inkluderte studiene om tDCS for depresjon

Studie (referanse)	Depresjons-skala	Respons	Remisjon	Frafall	Bivirkninger
tDCS vs sham-tDCS					
Razza 2020 (11)	MADRS (29 %) HDRS (62 %) BDI (10 %)	≥50 % bedring i depresjonsskår	MADRS ≤9-10 HDRS ≤6-8	Andel som ikke fullførte behandlingen	Selvrapportert med standardisert skjema, selvrapportert, NI
Zhou 2020 (52)	Z-SDS	NI	NI	Andel som ikke fullførte behandlingen	Selvrapportert
tDCS vs antidepressiver					
Brunoni 2013 (61)	MADRS	≥50 % bedring i depresjonsskår	MADRS <10	Andel som ikke fullførte behandlingen	Selvrapportert med standardisert skjema
Brunoni 2017 (62)	HDRS	≥50 % bedring i depresjonsskår	HDRS ≤7	Andel som ikke fullførte behandlingen	Selvrapportert med standardisert skjema
Bares 2019 (53)	MADRS	≥50 % bedring i depresjonsskår	MADRS ≤10	Andel som ikke fullførte behandlingen	Selvrapportert med standardisert skjema
Park 2020 (54)	MADRS	>50 % bedring i depresjonsskår	MADRS ≤10	Andel som ikke fullførte behandlingen	Selvrapportert
tDCS + stemningsstabiliserende midler vs stemningsstabiliserende midler					
Mardani 2021 (60)	HDRS	NI	NI	NI	NI

BDI, Beck's Depression Inventory; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; NI, ikke oppgitt; Z-SDS, Zung Self-rating Depression Scale.

Beskrivelse av de inkluderte studiene om tDCS for slagindusert afasi

Vi inkluderte én systematisk oversikt, Elsner 2019 (12), og seks randomiserte studier, Cherney 2021, Feil 2019, Kurfess 2020, Sebastian 2020, Soliman 2021, Zhao 2021 (55-59;63), som undersøkte effekten av tDCS sammenliknet med sham-tDCS. Elsner 2019 var basert på litteratursøk utført i juni 2018, og inkluderte 21 randomiserte studier. Seks av studiene var randomiserte kontrollerte parallellgruppestudier mens 15 var

randomiserte kontrollerte overkrysningsstudier. Bare data fra den første fasen (før overkrysningsstudier) ble benyttet fra overkrysningsstudier. Vi vurderte den metodiske kvaliteten til Elsner 2019 som middels.

Vi kunne gjenbruke deskriptive data, resultatdata og vurderinger av risiko for skjevheter fra de inkluderte studiene i Elsner 2019. I tillegg la vi inn resultatdata fra nyere studier identifisert i oppdateringssøket og vurderte risiko for skjevheter i disse studiene. Vi vurderte selv tilliten til de samlede resultatene (GRADE-vurderinger). GRADE-vurderingene fra Elsner 2019 ble ikke brukt fordi disse bare vurderte de inkluderte studiene i Elsner 2019, og ikke de nyere studiene i oppdateringssøket.

Populasjoner

Den systematiske oversikten (Elsner 2019) inkluderte 21 studier med totalt 421 voksne deltakere med slagindusert afasi (Tabell 4). Deltakerne ble rekruttert til studiene i gjennomsnitt 36 måneder etter hjerneslaget. Alvorlighetsgraden av afasi varierer i primærstudiene og er målt med forskjellige tester. Gjennomsnittsalderen var 60 år og kvinneandelen var 36 %. Forfatterne oppga ikke deltakernes nasjonaliteter eller etniske bakgrunn.

De randomiserte studiene vi inkluderte fra oppdateringssøket var utført i USA (to studier), Sveits, Tyskland, Egypt og Kina, og inkluderte til sammen 101 voksne deltakere med slagindusert afasi (Tabell 4). Deltakernes gjennomsnittsalder varierte fra 53 til 68 år, og kvinneandelen varierte fra 11 til 53 prosent. Tiden fra hjerneslag til inklusjon varierte fra 3 uker til 48 måneder med en klar overvekt av pasienter i kronisk fase. Alvorlighetsgraden av afasi er målt med forskjellige tester og oppgis i Tabell 4.

Tabell 4. Beskrivelse av deltakere med slagindusert afasi i de inkluderte studiene

Studie (referanse)	Antall deltakere	Alder (år)*	Kjønn (% kvinner)	Tid etter slag (måneder)**	Afasi alvorlighetsgrad
Elsner 2019 (12)	421 (21 primærstudier)	60	36	36	Flere tester, varierende alvorlighet
Cherney 2021 (55)	11	57	33	35	WAB-R AQ: 25–75
Feil 2019 (56)	12	63	17	48	AAT :199-230
Kurfess 2020 (63)	15	68	53	22	NI
Sebastian 2020 (57)	24	62	17	33	NI
Soliman 2021 (58)	21	53	32	<1	GAN: 63 %
Zhao 2021 (59)	18	56	11	3	WAB-AQ < 94

*, gjennomsnittlig alder; **, gjennomsnittlig tid fra hjerneslag til inklusjon; AAT, Aachen aphasia test; GAN, global aphasia number; NI, ikke oppgitt; WAB-AQ, Aphasia Quotient Western Aphasia Battery; WAB-R AQ, Aphasia Quotient Western Aphasia Battery-Revised

Transkraniell likestrømsstimulering

Samtlige studier i Elsner 2019 brukte tDCS i kombinasjon med språkterapi, men forfatterne beskriver ikke språktreningen. I seksten av studiene ble anodeelektroden plassert over hjerneområdet man ønsket å stimulere (anodal stimulering), i seks studier ble katodeelektroden plassert over området man ønsket å stimulere (katodal stimulering), mens i to studier ble både anode- og katodeelektrode plassert over hjerneområder man ønsket å stimulere (dual stimulering).

Fem av de randomiserte studiene fra oppdateringssøket kombinerte tDCS med språktrening mens én studie undersøkte effekten av tDCS alene (Soliman 2021). Vi har lite kunnskap om hvordan språktreningen ble gjennomført i studiene. Fire av studiene ga deltakerne anodal stimulering, to studier ga deltakere katodal stimulering, mens to av studiene ga deltakere dual stimulering.

De fleste studiene fra den systematiske oversikten (Elsner 2019) og fra oppdateringssøket stimulerte venstre inferior frontal gyrus (Brocas område) eller venstre posterior superior temporal gyrus (Wernickes område). Flere detaljer om tDCS-behandlingen er oppgitt i Tabell 5.

Elsner 2019 oppgav ikke hvilke tDCS-apparat som ble benyttet i primærstudene. To av studiene i oppdateringssøket (Feil 2019 og Soliman 2021) benyttet tDCS-apparatet NeuroConn, Cherney 2021 benyttet Dupel Iontophoreis System, Sebastian 2020 benyttet ActivaDose II eller Soterix Medical, mens Kurfess 2020 og Zhao 2021 ikke oppgav hvilke tDCS-apparat de benyttet.

Sham-tDCS

Deltakere som ble randomisert til sham-tDCS fikk den samme behandlingsprotokollen som deltakerne som fikk aktiv tDCS, men med strøm kun tilført i veldig kort tid (typisk 30 sekunder). Anode- og katodeelektroder ble plassert på samme sted som ved aktiv tDCS, behandlingene varte like lenge og antall behandlinger var det samme.

Tabell 5. Beskrivelse av tDCS for slagindusert afasi i de inkluderte studiene

Studie (referanse)	Strøm (mA)	Behandlingstid (min/d)	Antall behandlinger	Polaritet*	Anodeplassering	Katodeplassering
Elsner 2019 (12)	1 (57 %) ¹	10 (10 %)	1 (24 %)	A (76 %)	vIFG, F7(F5)	hSO, Fp2 (43 %)
	2 (38 %)	15 (5 %)	5 (19 %)	C (29 %)	(43 %)	hIFG, F8(F6)
	NI (5 %)	20 (76 %)	10 (33 %)	D (10 %)	vSTG, CP5	(14 %)
		30 (5 %)	>10 (10 %)		(19 %)	hSTG, CP6 (5 %)
		NI (5 %)	NI (14 %)		hAkt (10 %)	skulder (19 %)
					vSO, Fp1 (5 %)	Annet (19 %)
					Annet (19 %)	NI (5 %)
					NI (5 %)	
Cherney 2021 (55)	1	13	30	A C	hAkt Motsatt side	Motsatt side hAkt
Feil 2019 (56)	2	20	10	D	vIFG, F7(F5)	hIFG, F8(F6)
Kurfess 2020 (63)	1	20	15	A	vIFG, F7(F5)	hSO, Fp2
Sebastian 2020 (57)	2	20	15	A C	hCC skulder	skulder hCC
Soliman 2021 (58)	2	20	10	D	vIFG, F7(F5)	hIFG, F8(F6)
Zhao 2021 (59)	2	20	20	A	vIFG, F7(F5)	skulder

*, i de inkluderte studiene ble anodeelektroden, katodeelektroden eller begge plassert over området man ønsket å stimulere. Dette omtales som henholdsvis anodal (A), katodal (C) og dual (D) stimulering; ¹, prosent angir andel av de inkluderte primærstudiene; F5, F6, F7, F8, Fp1, og Fp2 angir elektrodeplassering i 10-10 EEG system (Figur 1); hAkt, hjerneområde med høy aktivitet under benevning (avbildet med funksjonell MR); hCC, høyre cerebellar cortex 1 cm under og 4 cm lateral for inion; hIFG, høyre inferior frontal gyrus (høyre motpart til Brocas område); hSO, høyre supraorbitalt område; hSTG, høyre posterior superior temporal gyrus (høyre motpart til Wernickes område); mA, milliamper; min/d, minutter per dag; NI, ikke oppgitt; vIFG, venstre inferior frontal gyrus (Brocas område); vSO, venstre supraorbitalt område; vSTG, venstre posterior superior temporal gyrus (Wernickes område).

Utfallsmål

Primærutfallet i Elsner 2019 var funksjonell kommunikasjon og ble målt med testene CETI eller ANELT. Bare tre av primærstudiene brukte disse testene. 11 primærstudier målte benevning av substantiv, mens tre primærstudier målte benevning av verb (Tabell 6).

Tre av studiene fra oppdateringssøket målte funksjonell kommunikasjon med henholdsvis CETI, ANELT og AFKS. Fem av studiene målte benevning av substantiv, mens én av studiene målte benevning av verb. Skåre for funksjonell kommunikasjon og benevning av substantiv og verb ble behandlet som kontinuerlige utfallsmål i den statistiske analysen i de inkluderte primærstudiene, og i metaanalysen i denne metodevurderingen. Kurfess 2020 rapporterte resultatdata som medianverdier og persentiler og

hadde bare 15 deltakere. Resultatdata fra Kurfess 2020 kunne derfor ikke inkluderes i metaanalysen.

15 primærstudier fra Elsner 2019 og alle studiene fra oppdateringssøket målte frafall fra behandling og/eller alvorlige bivirkninger (dikotomt utfallsmål). Mindre alvorlige bivirkninger ble rapportert av deltakerne, eller ble ikke oppgitt.

Utfallene ble målt rett etter behandlingen, og, i noen studier, også etter en oppfølgings-tid på 1-6 måneder.

Tabell 6. Beskrivelse av utfallsmål ved slagindusert afasi

Studie (referanse)	Funksjonell kommunikasjon	Benevnning	Frafall	Bivirkninger
Elsner 2019 (12)	CETI ANELT	Substantiv verb	Antall som ikke fulførte behandlingen Alvorlige bivirkninger	Selvrapportert med standardisert skjema, selvrapportert, NI
Cherney 2021 (55)	CETI	NI	Alvorlige bivirkninger	Selvrapportert
Feil 2019 (56)	ANELT	Substantiv verb	Alvorlige bivirkninger	Selvrapportert
Kurfess 2020 (63)	AFKS	substantiv	Antall som ikke fulførte behandlingen	NI
Sebastian 2020 (57)	NI	substantiv	Alvorlige bivirkninger	Selvrapportert med standardisert skjema
Soliman 2021 (58)	NI	substantiv	Antall som ikke fulførte behandlingen	NI
Zhao 2021 (59)	NI	substantiv	Alvorlige bivirkninger	Selvrapportert

AFKS, Kommunikasjonatferd hos slagpasienter (tysk test: Kommunikationsverhalten von Schlaganfallpatienten); ANELT, Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test; CETI, Communication Effectiveness Index; NI, ikke oppgitt.

Beskrivelse av de inkluderte studiene om tDCS for primær progressiv afasi

Vi inkluderte to randomiserte studier, Cotelli 2014 og Ficek 2018 (64;65), som undersøkte effekten av tDCS sammenliknet med sham-tDCS. Resultater fra studien Ficek 2018 er rapportert i fire artikler (65-68). I våre metaanalyser er resultater fra to av artiklene benyttet (65;66). De to artiklene vi ikke hentet resultatdata fra beskrev pilotstudien med få deltakere og/eller rapporterte relative resultatdata (67;68).

Populasjoner

De inkluderte studiene var gjennomført i Italia og USA, og inkluderte til sammen 40 voksne deltakere med primær progressiv afasi (Tabell 7). Deltakernes gjennomsnittsalder var 67 år i begge studiene, og kvinneandelen var henholdsvis 63 og 46 prosent. Tiden fra presentasjon av PPA-symptomer til inklusjon var gjennomsnittlig henholdsvis 2,2 og 4,9 år.

Tabell 7. Beskrivelse av populasjoner med primær progressiv afasi

Studie (referanse)	Antall deltakere	Alder* (år)	Kjønn (% kvinner)	Tid etter presentasjon** (år)
Cotelli 2014 (64)	16	67	63	2,2
Ficek 2018 ¹ (65;66)	24	67	46	4,9

*, gjennomsnittlig alder; **, gjennomsnittlig tid fra presentasjon av PPA symptomer til inklusjon; ¹, resultater fra studien Ficek 2018 er rapportert i fire artikler. I våre metaanalyser er resultater fra to av artiklene benyttet.

Transkraniell likestrømsstimulering

De inkluderte studiene kombinerte tDCS med språktrening. Anodeelektroden ble plassert over området man ønsket å stimulere (anodal stimulering). Cotelli 2014 stimulerte venstre dorsolateral prefrontal cortex, mens Ficek 2018 stimulerte venstre inferior frontal gyrus (Brocas område). Cotelli benyttet tDCS-apparatet BrainStim mens Ficek 2018 benyttet Soterix. Flere detaljer om tDCS-behandlingen er oppgitt i Tabell 8.

Tabell 8. Beskrivelse av tDCS-behandling ved primær progressiv afasi

Studie (referanse)	Strøm (mA)	Behandlingstid (min/d)	Antall behandlinger	Anodeplassering*	Katodeplassering
Cotelli 2014 (64)	2	25	10	vDLPFC, F3	Høyre arm
Ficek 2018 ¹ (65;66)	2	20	15	vIFG, F7	Høyre kinn

*, anodeelektroden plassert over området man ønsket å stimulere (anodal stimulering); ¹, resultater fra studien Ficek 2018 er rapportert i fire artikler. I våre metaanalyser er resultater fra to av artiklene benyttet; F3 og F7 angir elektrodeplassering i 10-10 EEG system (Figur 1); mA, milliampere; min/d, minutter per dag; vDLPFC, venstre dorsolateral prefrontal cortex; vIFG, venstre inferior frontal gyrus (Brocas område).

Sham-tDCS

Deltakere som ble randomisert til sham-tDCS fikk den samme behandlingsprotokollen som deltakerne som fikk aktiv tDCS, men med strøm kun tilført i veldig kort tid (typisk 30 sekunder). Anode- og katodeelektroder ble plassert på samme sted som ved aktiv tDCS, behandlingene varte like lenge og antall behandlinger var det samme.

Utfallsmål

Begge de inkluderte studiene målte benevning av substantiv, og Ficek 2018 målte i tillegg benevning av verb. Cotelli 2014 målte funksjonell kommunikasjon med selvrporteringsverktøyet SAQOL (Tabell 9). Skåre for funksjonell kommunikasjon og benevning av substantiv og verb ble behandlet som kontinuerlige utfallsmål i den statistiske

analysen i de inkluderte primærstudiene, og i metaanalysen i denne metodevurderingen. Begge studiene målte frafall fra behandling (dikotomt utfallsmål). Bivirkninger ble rapportert av deltakerne ved bruk av standardiserte spørreskjema i Ficek 2018, men ble ikke oppgitt i Cotelli 2014.

Utfallene ble målt rett etter behandlingen og etter en oppfølgingstid på 8-10 uker.

Tabell 9. Beskrivelse av utfallsmål ved primær progressiv afasi

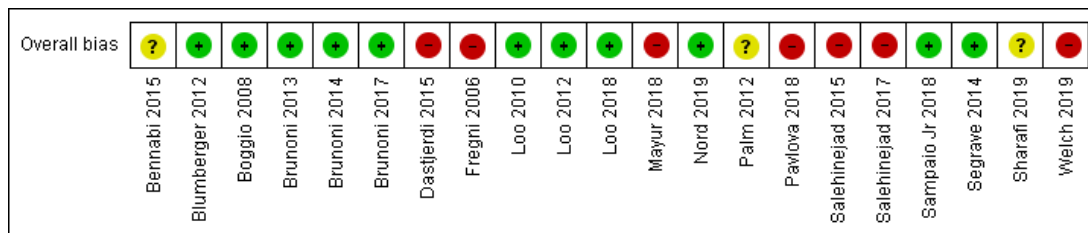
Studie (referanse)	Funksjonell kommunikasjon	Benevning	Frafall	Bivirkninger
Cotelli 2014 (64)	SAQOL	Muntlig benevning Substantiv	Antall som ikke fulførte behandlingen	NI
Ficek 2018 ¹ (65;66)	NI	Skriftlig benevning Substantiv, verb	Antall som ikke fulførte behandlingen	Selvrapportert med standardisert spørreskjema

¹, resultater fra studien Ficek 2018 er rapportert i fire artikler. I våre metaanalyser er resultater fra to av artiklene benyttet; NI, ikke oppgitt; SAQOL, Stroke and Aphasia Quality of Life Scale.

Vurdering av risiko for skjevheter

tDCS for depresjon

Vi benyttet vurderingene av risiko for skjevheter fra Razza 2020 (11). 11 av de inkluderte studiene (53 %) hadde lav risiko for skjevhet, tre studier (14 %) hadde uklar risiko for skjevhet, mens sju studier (33 %) hadde høy risiko for skjevhet (overall bias; Figur 3). Studien med høy samlet risiko for skjevheter hadde høy eller uklar risiko i domenet som vurderte selektiv rapportering. Alle studiene i Razza 2020 sammenlignet tDCS med sham-tDCS. To av studiene sammenlignet også tDCS med antidepressiver (Brunoni 2013 og Brunoni 2017). Disse to studiene hadde lav risiko for skjevheter.



Figur 3. Risiko for skjevheter i primærstudier fra Razza 2020 (11). Grønn, lav risiko; gul, uklar risiko; rød, høy risiko.

Vi gjorde våre egne vurderinger av risiko for skjevhet for de inkluderte studiene fra oppdaterings- og suppleringsøket. Zhou 2020 sammenlignet tDCS med sham-tDCS. Studien beskrev ikke allokering til grupper, og hadde derfor uklar risiko i domenet skjult allokering (allocation concealment; Figur 4). Zhou 2020 hadde lav risiko for skjevhet for de andre domeneene (Figur 4).

Bares 2019 og Park 2020 sammenlignet tDCS med antidepressiver. Bares 2019 beskrev ikke randomisering og allokering til grupper og hadde derfor uklar risiko i domeneene randomisering og skjult allokering (random sequence generation; allocation concealment; Figur 4). Studien hadde lav risiko for skjevhet for de andre domeneene (Figur 4). Park 2020 hadde lav risiko for skjevhet for alle domener (Figur 4).

Mardani 2021 sammenlignet tDCS i kombinasjon med stemningsstabiliserende legemidler med stemningsstabiliserende legemidler alene. Studien beskrev ikke allokering til grupper og blinding ved måling av utfall, og hadde derfor uklar risiko i domeneene skjult allokering og blinding ved utfallsmål (allocation concealment; blinding of outcome assessment; Figur 4). Mardani 2021 blindet ikke deltakerne og rapporterte bare to av fire utfall som ble beskrevet i studieprotokollen, og har derfor høy risiko i domeneene blinding av deltakere og personell og selektiv rapportering (blinding of participants and personnel; selective reporting; Figur 4). Til tross for at studien beskriver en tilfredstillende randomiseringsprosess, er det betydelig forskjeller i depresjonsgrad mellom kontroll- og behandlingsgruppen før behandling. Vi har derfor vurdert at studien har høy risiko for andre skjevheter (other biases; Figur 4).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bares 2019	?	?	+	+	+	+	+
Mardani 2021	+	?	-	?	+	-	-
Park 2020	+	+	+	+	+	+	+
Zhou 2020	+	?	+	+	+	+	+

Figur 4. Risiko for skjevheter i primærstudier om tDCS for depresjon fra oppdaterings- og suppleringssøket. Grønn, lav risiko; gul, uklar risiko; rød, høy risiko.

tDCS for slagindusert afasi

Vi benyttet oversiktforfatterens vurderinger av risiko for skjevhet for primærstudiene fra Elsner 2019 (12). 13 av de inkluderte studiene (62 %) hadde lav eller uklar risiko for skjevhet i alle domener, mens åtte studier (38 %) hadde høy risiko for skjevhet i ett domene (Figur 5).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baker 2010	+	?	+	+	+	?	+
Branscheidt 2018	+	?	+	+	?	?	+
Dos Santos 2017	+	?	?	?	?	?	+
Fiori 2013	?	?	?	?	+	?	+
Flöel 2011	+	?	+	+	+	+	+
Fridriksson 2018	+	+	+	+	+	?	+
Kang 2011	?	?	+	+	+	?	?
Marangolo 2011	+	?	+	+	+	?	+
Marangolo 2013a	+	+	+	+	?	?	+
Marangolo 2013b	?	?	+	+	+	?	+
Marangolo 2013c	?	?	?	?	?	?	+
Marangolo 2018a	+	+	+	+	?	?	+
Meinzer 2016	?	?	+	+	+	+	+
Monti 2008a	+	+	?	+	+	?	+
Polanowska 2013	+	+	+	+	+	?	+
Rosso 2014	?	?	?	?	+	?	+
Shah-Basak 2015	?	?	+	+	?	?	+
Spielmann 2016	+	+	+	+	+	+	+
Turkeltaub 2017	?	?	+	+	?	+	+
Volpe 2014	?	?	+	+	+	+	+
You 2011	?	?	?	+	?	?	+

Figur 5. Risiko for skjevheter i primærstudier fra Elsner 2019 (12). Grønn, lav risiko; gul, uklar risiko; rød, høy risiko.

Vi gjorde våre egne vurderinger av risiko for skjevhet for studier i oppdateringssøket. Cherney 2021 hadde lav risiko for skjevhet i alle domener, mens de fem andre studiene hadde lav eller uklar risiko for skjevhet i alle domener (Figur 6). Fire av studiene beskrev ikke randomiseringsprosess og allokering tilstrekkelig detaljert, og hadde derfor uklar risiko for skjevhet i domenenene randomisering og skjult allokering (random sequence generation, allocation concealment; Figur 6). Fire studier hadde uklar risiko for

selektiv rapportering fordi de ikke oppgav studieprotokoll med forhåndsbestemte utfallsmål (selective reporting; Figur 6). Én studie beskrev ikke blinding ved utlesing av utfall og én annen beskrev ikke frafall fra behandling tilstrekkelig detaljert. Disse studiene hadde uklar risiko for skjevhet for de tilhørende domeneene (blinding of outcome assessment, incomplete outcome data; Figur 6).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cherney 2021	+	+	+	+	+	+	+
Feil 2019	?	?	+	+	+	?	+
Kurfess 2020	?	?	+	+	?	?	?
Sebastian 2020	?	?	+	+	+	+	+
Soliman 2021	?	?	+	?	+	?	+
Zhao 2020	+	+	+	+	+	?	+

Figur 6. Risiko for skjevheter i primærstudier om tDCS for slagindusert afasi fra oppdateringssøket. Grønn, lav risiko; gul, uklar risiko; rød, høy risiko.

tDCS for primær progressiv afasi

Vi gjorde våre egne vurderinger av risiko for skjevheter for studier av primær progressiv afasi. Ingen av studiene beskrev randomiseringsprosess og allokering tilstrekkelig detaljert, og begge studiene hadde derfor uklar risiko i domeneene randomisering og allokering (random sequence generation, allocation concealment; Figur 7). Cotelli 2014 hadde også uklar risiko for selektiv rapportering fordi studien ikke oppgav studieprotokoll med forhåndsbestemte utfallsmål (selective reporting; Figur 7). Begge studiene har lav risiko for skjevhet i de øvrige domeneene.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cotelli 2014	?	?	+	+	+	?	+
Ficek 2018	?	?	+	+	+	+	+

Figur 7. Risiko for skjevheter i primærstudier om tDCS for primær progressiv afasi. Grønn, lav risiko; gul, uklar risiko; rød, høy risiko.

Vurdering av risiko for publiseringskjevheter

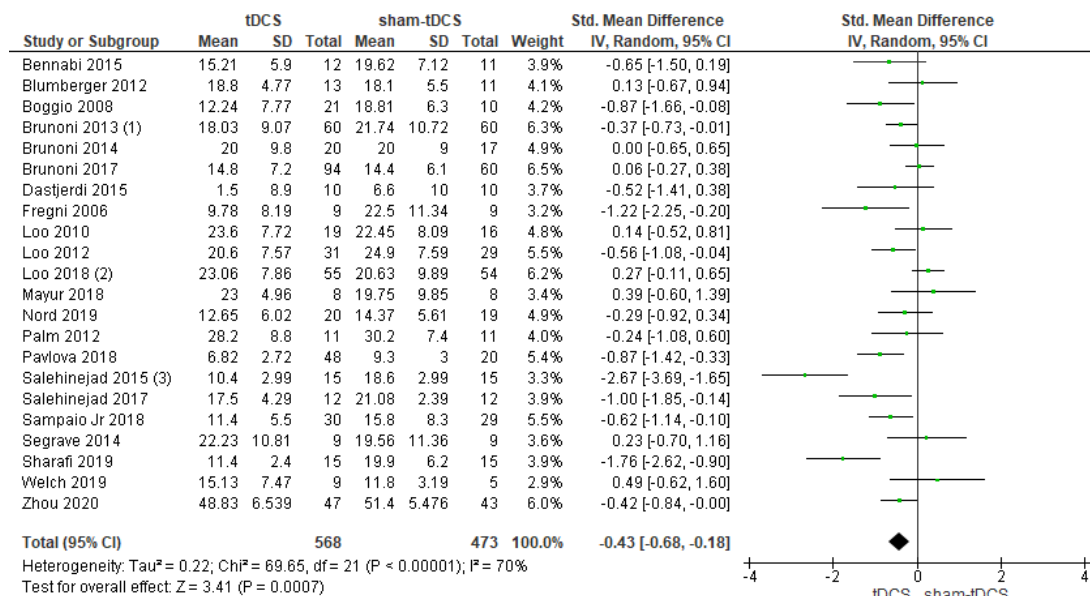
Punktene i alle funnel plot var symmetrisk fordelt, og dette tyder på at risikoen for publiseringskjevhet er lav. Funnel plot presenteres i vedlegg 6 (Figur 37-40).

Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med sham-tDCS for depresjon

Depresjonsskår

Ved behandlingsslutt

Effektestimateret (SMD -0,43; 95 % KI -0,68 til -0,18) viste at depresjonsskår målt ved behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 8). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



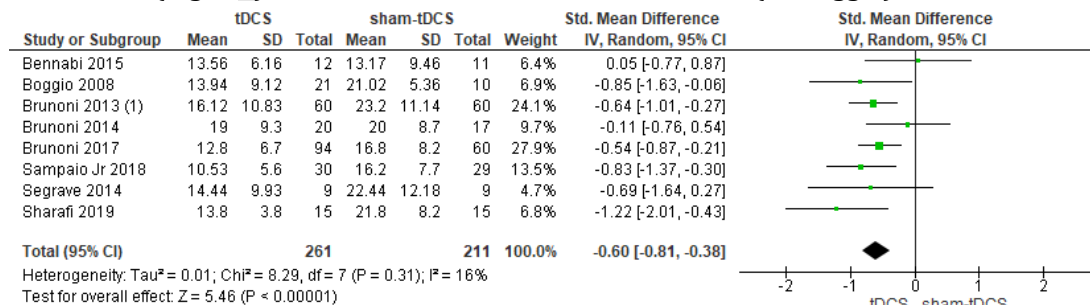
Footnotes

- (1) Kontrollgruppe 1 (sham-tDCS) og 2 (sham-tDCS + sertraline) er slått sammen. Behandlingsgruppe 1 (tDCS) og 2 (tDCS + sertraline) er slått...
- (2) Deltakere med unipolar og bipolar depresjon er kombinert.
- (3) Rapporterer ikke standardavvik eller data som kan brukes til å beregne dette. Gjennomsnittlig standardavvik fra Salehinejad 2017 benyttet.

Figur 8. Depresjonsskår målt ved behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

Etter 2-7 uker

Effekttestimatet (SMD -0,60; 95 % KI -0,81 til -0,38) viste at depresjonsskår målt 2-7 uker etter behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 9). Vi har middels tillit til effekttestimatet (vedlegg 8).



Footnotes

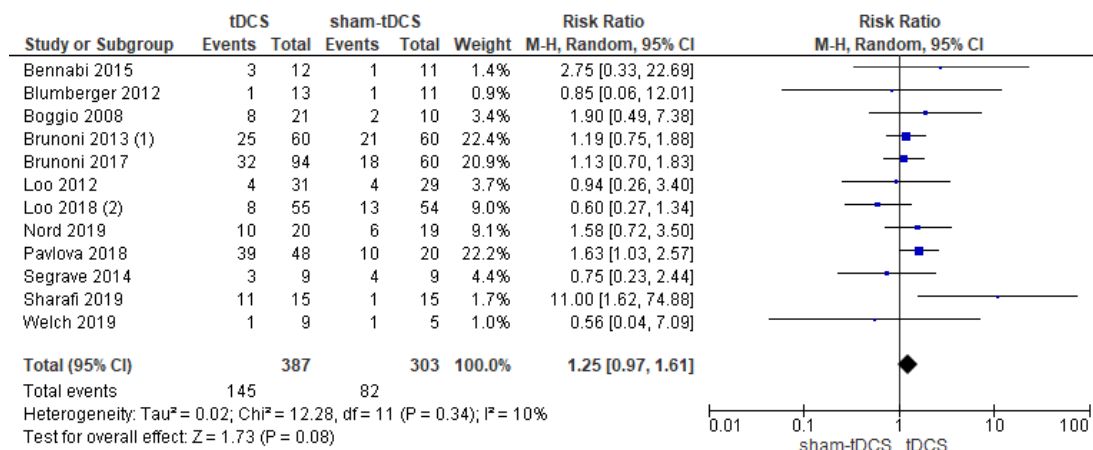
- (1) Kontrollgruppe 1 (sham-tDCS) og 2 (sham-tDCS + sertraline) er slått sammen. Behandlingsgruppe 1 (tDCS) og 2 (tDCS + sertraline) er slått...

Figur 9. Depresjonsskår målt 2 – 7 uker etter behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

Respons

Ved behandlingsslutt

Effekttestimatet (RR 1,25) viste at responsraten målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tiller at responsraten kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,97 til 1,61; Figur 10). Vi har lav tillit til effekttestimatet (vedlegg 8). Man må behandle ti pasienter med tDCS for å få én ekstra pasient med respons, sammenliknet med behandling med sham-tDCS (number needed to treat; NNT).



Footnotes

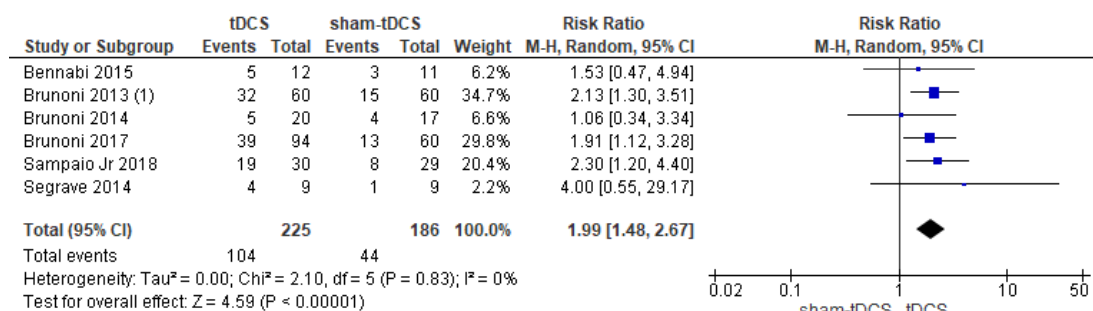
(1) Kontrollgruppe 1 (sham-tDCS) og 2 (sham-tDCS + sertraline) er slått sammen. Behandlingsgruppe 1 (tDCS) og 2 (tDCS + sertraline)...

(2) Deltakere med unipolar og bipolar depresjon er kombinert

Figur 10. Respons målt ved behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

Etter 2-7 uker

Effektestimateret (RR 1,99; 95 % KI 1,48 til 2,67) viste at responsraten målt 2-7 uker etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 11). Vi har høy tillit til effektestimateret (vedlegg 8). NNT er 4.



Footnotes

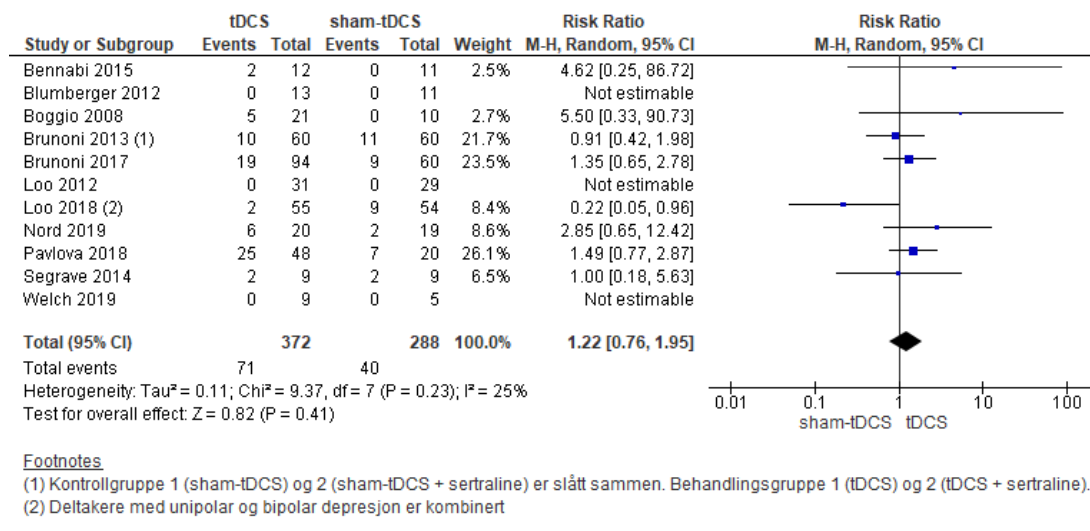
(1) Kontrollgruppe 1 (sham-tDCS) og 2 (sham-tDCS + sertraline) er slått sammen. Behandlingsgruppe 1 (tDCS) og 2 (tDCS + sertraline)...

Figur 11. Respons målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

Remisjon

Ved behandlingsslutt

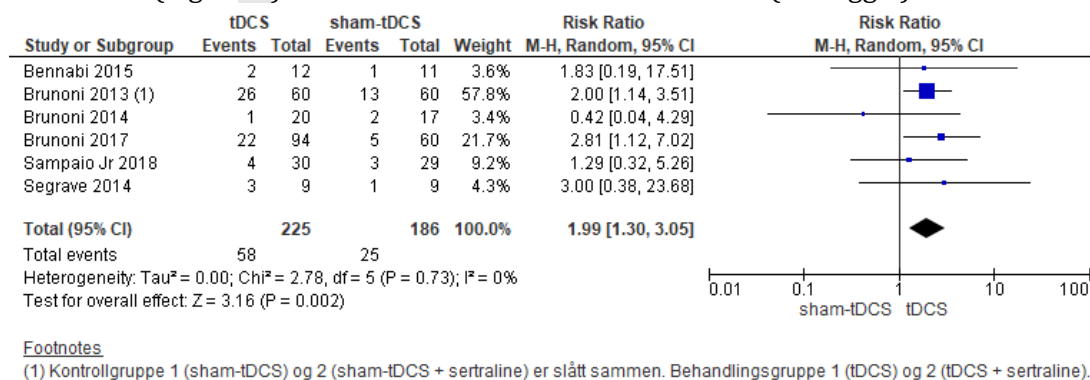
Effektestimateret (RR 1,22) viste at remisjonsraten målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at remisjonsraten kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,76 til 1,95; Figur 12). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8). NNT er 19.



Figur 12. Remisjon målt ved behandlingsslutt for deltakere med unipolar og bipolar depresjon.

Etter 2-7 uker

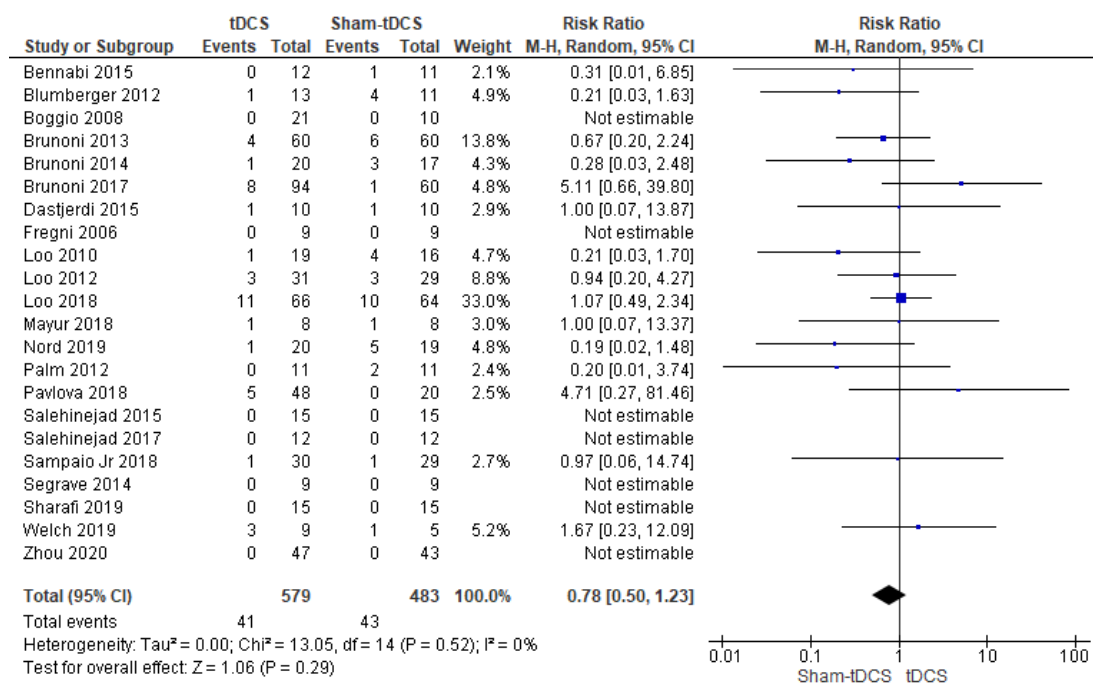
Effektestimateret (RR 1,99; 95 % KI 1,30 til 3,05) viste at remisjonsraten målt 2-7 uker etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 13). Vi har middels tillit til effektestimateret (vedlegg 8). NNT er 8.



Figur 13. Remisjon målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

Frafall fra behandling

Razza og kolleger brukte frafall fra behandling som mål for hvor godt deltakerne tålte behandlingen i sin systematiske oversikt (11). Dette utfallet er rapportert i 21 av 22 inkluderte primærstudier (95 %). Effektestimateret (RR 0,78) viste at risikoen for frafall fra behandling var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at risikoen kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,50 til 1,23; Figur 14). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 14. Frafall fra behandling (tDCS eller sham-tDCS) for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

Bivirkninger og uønskede effekter

Bivirkninger og uønskede effekter ble rapportert av deltakerne ved bruk av standardiserte spørreskjema i de fleste primærstudiene. Milde forbigående bivirkninger som prikking, rødhet, brennende følelse og/eller kløe i huden under elektrodene ble rapportert i 13 av 22 primærstudier (59 %). I fem av de 13 studiene var det flest tDCS-behandlede deltakere som opplevde disse bivirkningene. Lett hodepine, konsentrasjonsvansker og/eller søvnighet ble rapportert i ni av 22 primærstudier (41 %), og forekomsten av disse bivirkningene var tilnærmet lik for deltakere som fikk aktiv tDCS og sham-tDCS. Tre av 22 primærstudier (14 %) rapporterte episoder med mani eller hypomani hos deltakere med unipolar depresjon. Disse episodene var sjeldne og ble observert både hos deltakere som fikk aktiv tDCS og sham-tDCS.

Subgruppeanalyse og sensitivitetsanalyse

Unipolar versus bipolar depresjon

Vi sammenlignet effektestimaterne for depresjonsskår for deltakere med unipolar og bipolar depresjon. Effektestimaterne til subgruppene var ikke forskjellig for målingene ved behandlingsslutt (overlappende konfidensintervall; I² = 0 %) eller for målingene 2-7 uker etter behandlingsslutt (overlappende konfidensintervall; I² = 0 %). Forest plot for subgruppene unipolar depresjon, bipolar depresjon, og blanding av unipolar og bipolar depresjon presenteres i vedlegg 7 (Figur 41 og Figur 42). Tilsvarende subgruppeanalyse ble også gjort for effektestimaterne for respons, remisjon og frafall fra behandling. Det var heller ingen forskjell mellom subgruppene for disse utfallsmålene (vedlegg 7; Figur 43-47).

Monoterapi versus kombinasjonsterapi

Vi sammenlignet effektestimater for depresjonsskår i studier der tDCS ble gitt som monoterapi med studier der tDCS ble gitt som kombinasjonsterapi. Effektestimater i monoterapi studier var lavere enn effektestimater i kombinasjonsterapi studier for målingene ved behandlingsslutt (kun liten overlapp mellom konfidensintervallene; $I^2 = 76\%$). Effektestimater til de samme subgruppene var ikke forskjellig for målingene 2-7 uker etter behandlingsslutt (overlappende konfidensintervall; $I^2 = 0\%$). Forest plot for subgruppene monoterapi og kombinasjonsterapi presenteres i vedlegg 7 (Figur 49 og Figur 49).

Vedlikeholds-tDCS versus ingen vedlikeholdsbehandling

Vi sammenlignet effektestimater for depresjonsskår i studier der tDCS ble gitt som vedlikeholdsbehandling i tiden etter den intensive behandlingsperioden med effektestimater i studier der det ikke ble gitt tDCS i oppfølgingstiden. Vedlikeholdsbehandling kunne innebære én tDCS-behandling hver uke eller annenhver uke, mens tDCS ble gjennomført daglig i den intensive behandlingsperioden (61;62). Effektestimater til disse subgruppene var ikke forskjellig (overlappende konfidensintervall; $I^2 = 0\%$). Forest plot for subgruppene presenteres i vedlegg 7 (Figur 50).

Sensitivitetsanalyse

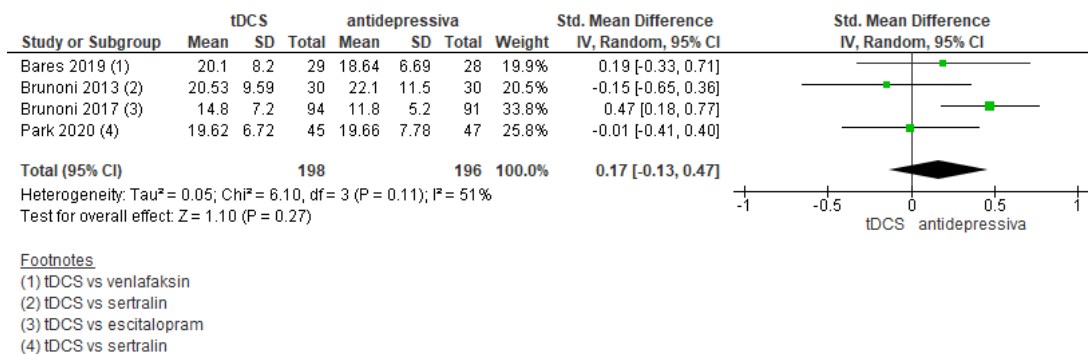
Vi beregnet separate effektestimater for depresjonsskår uten å bruke studiene med høy risiko for systematiske skjevheter. Effektestimater viste at depresjonsskår var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS også når studier med høy risiko for systematiske skjevheter ble utelatt fra metaanalysen (ved behandlingsslutt: SMD -0,29; 95 % KI -0,52 til -0,06; 2-7 uker etter behandlingsslutt: SMD -0,60; 95 % KI -0,81 til -0,38). Forest plot uten studier med høy risiko for skjevheter presenteres i vedlegg 7 (Figur 52 og Figur 52).

Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med antidepressiver for depresjon

Depresjonsskår

Ved behandlingsslutt

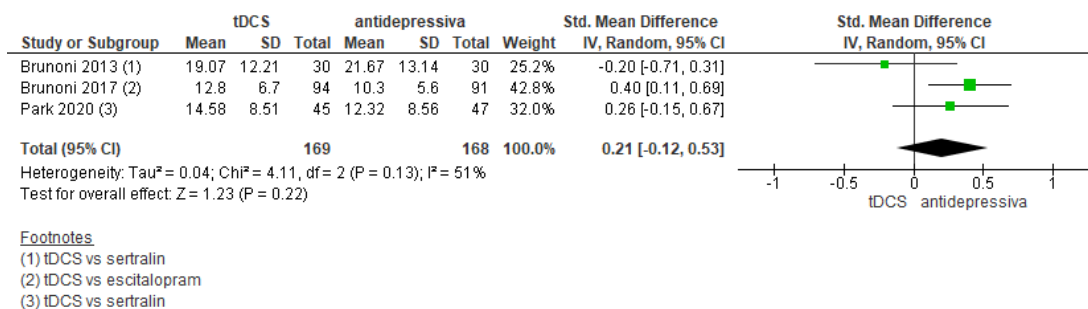
Effektestimater (SMD 0,17) viste at depresjonsskår målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -0,13 til 0,47; Figur 15). Vi har lav tillit til effektestimater (vedlegg 8).



Figur 15. Depresjonsskår målt ved behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Etter 4-7 uker

Effektestimateret (SMD 0,21) viste at depresjonsskår målt 4-7 uker etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -0,12 til 0,53; Figur 16). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).

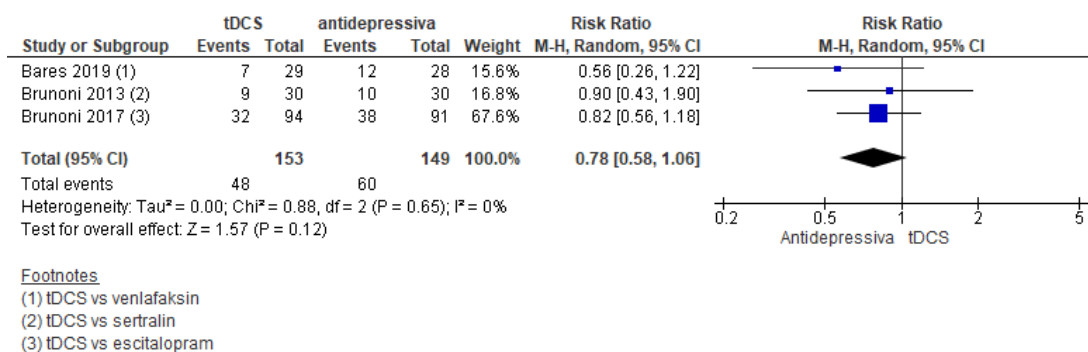


Figur 16. Depresjonsskår målt 4-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Respons

Ved behandlingsslutt

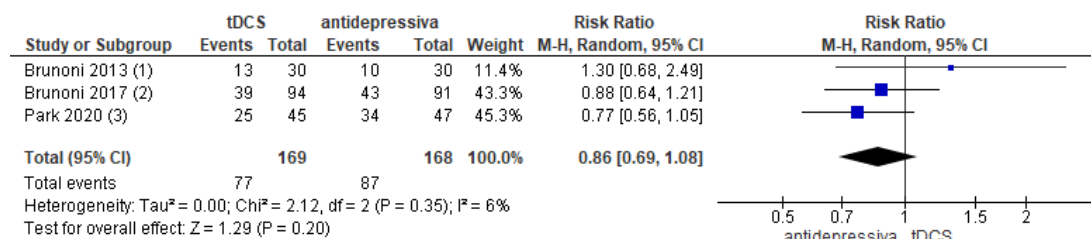
Effektestimateret (RR 0,78) viste at responsraten målt rett etter behandlingsperioden ved behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tilsier at responsraten kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,58 til 1,06; Figur 17). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 17. Respons målt ved behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Etter 4-7 uker

Effektestimateret (RR 0,86) viste at responsraten målt 4-7 uker etter behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tilsier at responsraten kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,69 til 1,08; Figur 18). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Footnotes

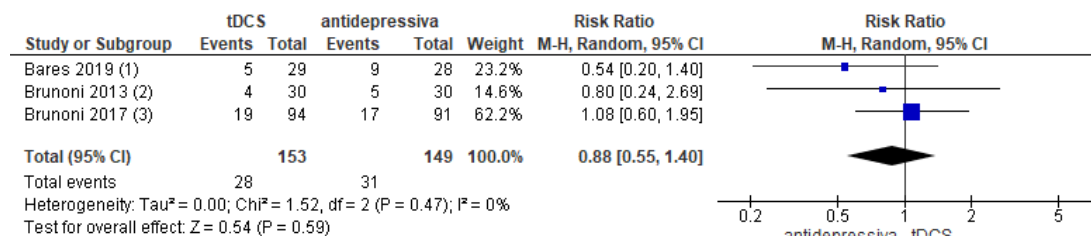
- (1) tDCS vs sertraline
- (2) tDCS vs escitalopram
- (3) tDCS vs sertraline

Figur 18. Respons målt 4-7 ukert etter behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Remisjon

Ved behandlingsslutt

Effektestimateret (RR 0,88) viste at remisjonsraten målt ved behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tilsier at remisjonsraten kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,55 til 1,40; Figur 19). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



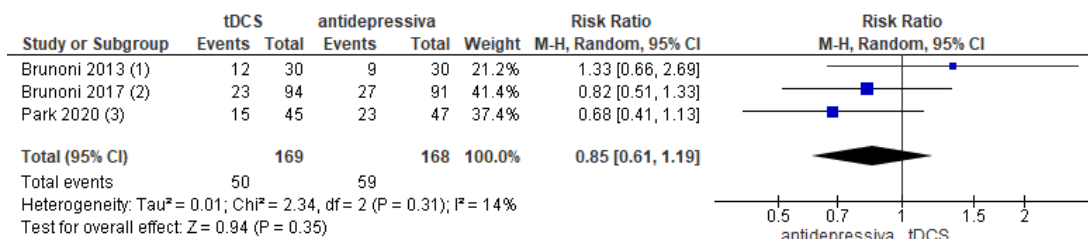
Footnotes

- (1) tDCS vs venlafaksin
- (2) tDCS vs sertraline
- (3) tDCS vs escitalopram

Figur 19. Remisjon målt ved behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Etter 4-7 uker

Effektestimateret (RR 0,85) viste at remisjonsraten målt 4-7 uker etter behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tilsier at remisjonsraten kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,61 til 1,19; Figur 20). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



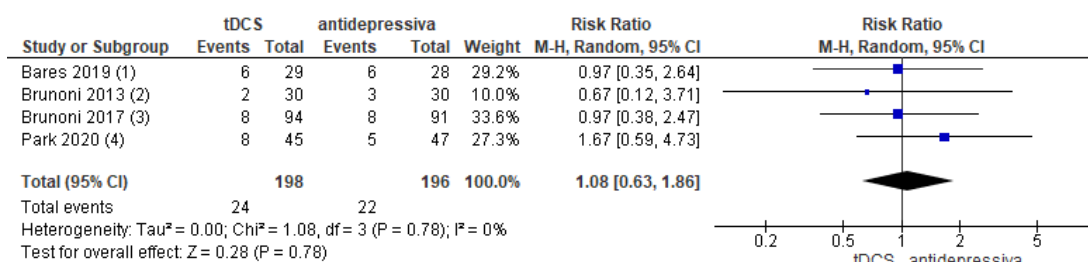
Footnotes

- (1) tDCS vs sertralin
- (2) tDCS vs escitalopram
- (3) tDCS vs sertralin

Figur 20. Remisjon målt 4-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Frafall fra behandling

Effekttestimatet (RR 1,08) viste at risikoen for frafall fra behandling var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk antidepressiver, men konfidensintervallet tillier at risikoen kan være like stor i de to gruppene (95 % KI 0,63 til 1,86; Figur 21). Vi har svært lav tillit til effekttestimatet (vedlegg 8).



Footnotes

- (1) tDCS vs venlafaksin
- (2) tDCS vs sertralin
- (3) tDCS vs escitalopram
- (4) tDCS vs sertralin

Figur 21. Fravfall fra behandling for deltakere behandlet med tDCS og antidepressiver.

Bivirkninger og uønskede effekter

Bivirkninger og uønskede effekter ble rapportert av deltakerne ved bruk av standardiserte spørreskjema i tre av studiene (Bares 2019, Brunoni 2013 og Brunoni 2017), og ved intervju med behandler i den siste studien (Park 2020). Milde forbigående bivirkninger som prikking, rødhet, brennende følelse, lett smerte og/eller kløe i huden under elektrodene ble rapportert i alle studiene. Det var flest tDCS-behandlede deltakere som opplevde disse bivirkningene. Lett hodepine, konsentrasjonsvansker, humørsvingninger, nakkesmerter, søvnløshet og/eller søvnnighet ble også rapportert, og forekomsten av disse bivirkningene var tilnærmet lik for deltakere som fikk tDCS og antidepressiver. Bares 2019 rapporterte om flere tilfeller av nakkesmerter i deltakere gitt tDCS enn deltakere gitt antidepressiver. Tre av studiene (Bares 2019, Brunoni 2013 og Brunoni 2017) rapporterte episoder med mani eller hypomani i deltakere med unipolar depresjon. Disse episodene var sjeldne (totalt 4 episoder blant 394 deltakere), og ble observert både hos deltakere som fikk tDCS og deltakere som fikk antidepressiver.

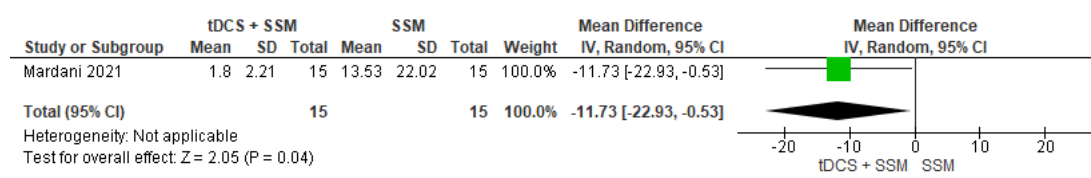
Effekt av tDCS kombinert med stemningsstabiliserende midler sammenliknet med stemningsstabiliserende midler alene

Vi har ikke vurdert tillit til effekttestimat for denne sammenligningen, men det er overveiende sannsynlig at GRADE-vurdering ville resultert i svært lav tillit. Effektestimataene er basert på kun en primærstudie med bare 30 deltakere, studien har høy risiko for skjevheter i flere domener (Figur 4), og konfidensintervallene er brede.

Depresjonsskår

Ved behandlingsslutt

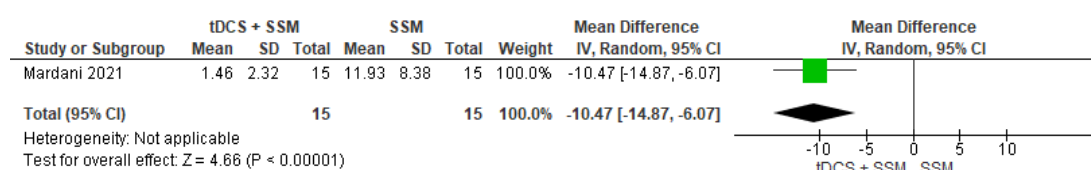
Effekttestimatet (MD -11,73; 95 % KI -22,93 til -0,53) viste at depresjonsskår målt ved behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS i tillegg til stemningsstabiliserende midler enn i gruppen som bare fikk stemningsstabiliserende midler (Figur 22).



Figur 22. Depresjonsskår målt ved behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS kombinert med stemningsstabiliserende midler (SSM) og deltakere behandlet med SSM alene.

Etter 3 måneder

Effekttestimatet (MD -10,47; 95 % KI -14,87 til -6,07) viste at depresjonsskår målt 3 måneder etter behandlingsslutt var lavere i gruppen som fikk tDCS i tillegg til stemningsstabiliserende midler enn i gruppen som bare fikk stemningsstabiliserende midler (Figur 23).



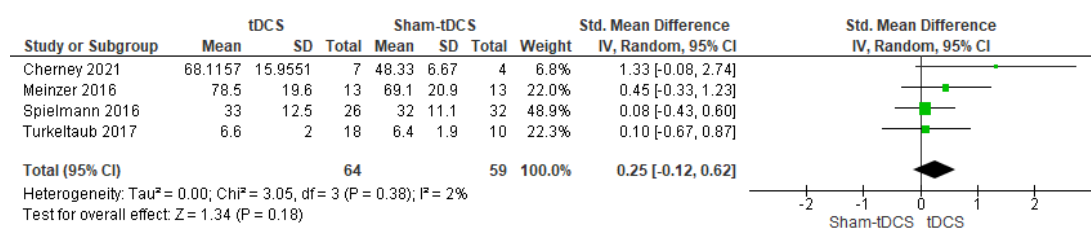
Figur 23. Depresjonsskår målt 3 måneder etter behandlingsslutt for deltakere behandlet med tDCS kombinert med stemningsstabiliserende midler (SSM) og deltakere behandlet med SSM alene.

Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med sham-tDCS for slagindusert afasi

Funksjonell kommunikasjon

Ved behandlingsslutt

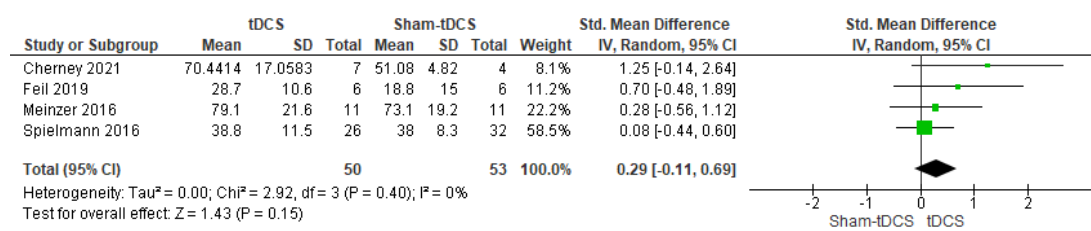
Effektestimateret (SMD 0,25) viste at skåre for funksjonell kommunikasjon målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -0,12 til 0,62; Figur 24). Vi har middels tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 24. Funksjonell kommunikasjon målt ved behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi.

Etter en til seks måneder

Effektestimateret (SMD 0,29) viste at skåre for funksjonell kommunikasjon målt 1-6 måneder etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -0,11 til 0,69; Figur 25). Vi har middels tillit til effektestimateret (vedlegg 8).

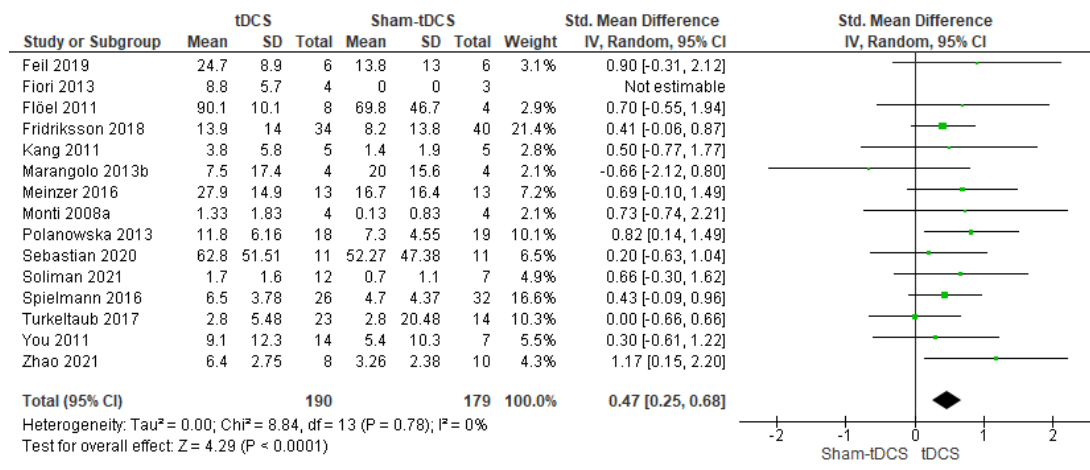


Figur 25. Funksjonell kommunikasjon målt 1-6 måneder etter behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi.

Benevnning av substantiv

Ved behandlingsslutt

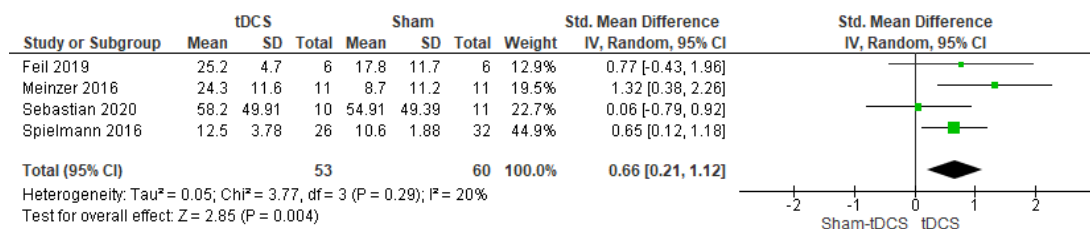
Effektestimateret (SMD 0,47; 95 % KI 0,25 til 0,68) viste at skåre for benevnning av substantiv målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 26). Vi har middels tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 26. Benevning av substantiv målt ved behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi.

Etter en til seks måneder

Effektestimateret (SMD 0,66; 95 % KI 0,21 til 1,12) viste at skåre for benevning av substantiv målt 1-6 måneder etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 27). Vi har middels tillit til effektestimateret (vedlegg 8).

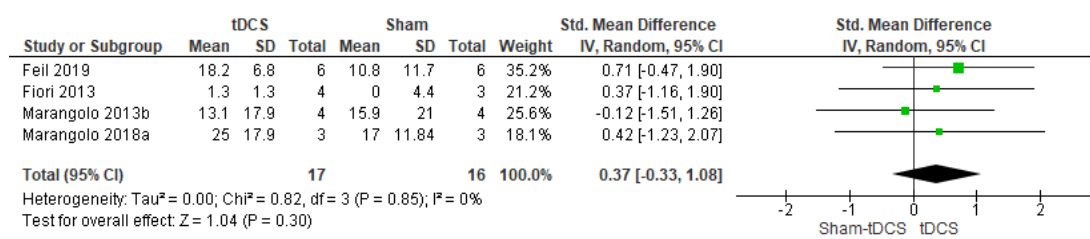


Figur 27. Benevning av substantiv målt 1-6 måneder etter behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi.

Benevning av verb

Ved behandlingsslutt

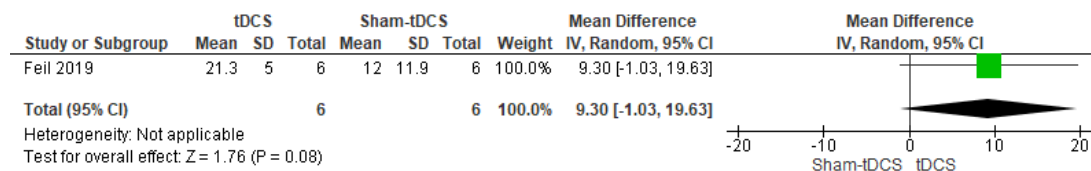
Effektestimateret (SMD 0,37) viste at skåre for benevning av verb målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -0,33 til 1,08; Figur 28). Vi har lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 28. Benevning av verb målt ved behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi.

Etter en til seks måneder

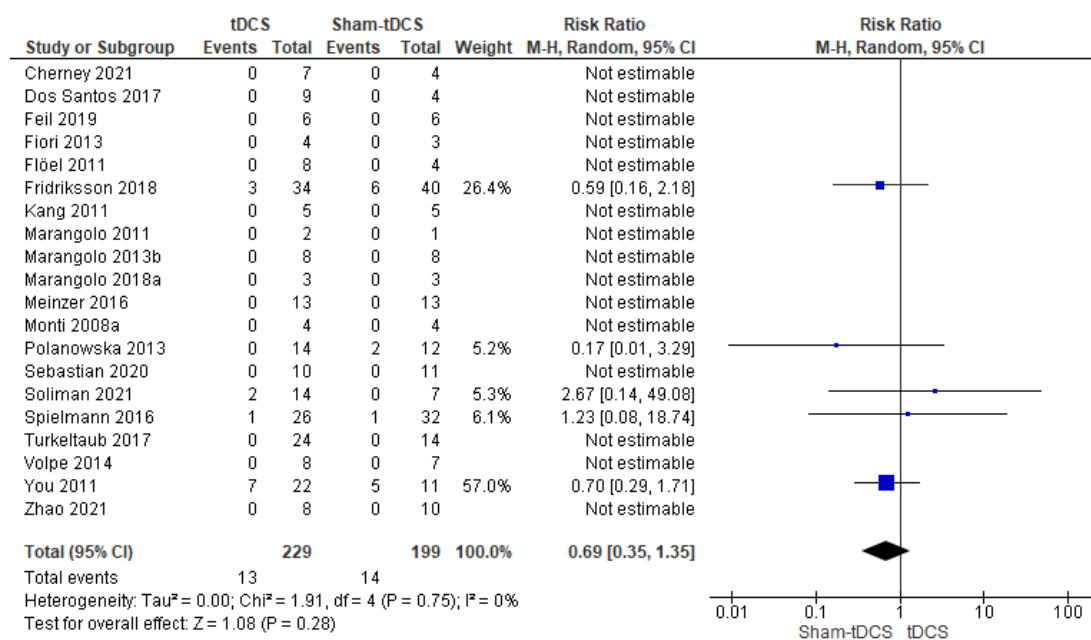
Effektestimater (MD 9,30) viste at skåre for benevnning av verb målt 1-6 måneder etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -1,03 til 19,63; Figur 29). Vi har lav tillit til effektestimater (vedlegg 8).



Figur 29. Benevnning av verb målt 1-6 måneder etter behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi.

Alvorlige bivirkninger og frafall fra behandling

Elsner og kolleger brukte alvorlige bivirkninger og frafall fra behandling som mål for hvor godt deltakerne tålte behandlingen i sin systematiske oversikt (12). Dette utfallet er rapportert i 15 av primærstudiene i Elsner 2019, og i fire primærstudier fra oppdateringssøket (i 68 % av alle studiene). Ingen av studiene rapporterte om alvorlige bivirkninger. Effektestimater (RR 0,69) viste at risikoen for alvorlige bivirkninger og frafall fra behandling var lavere i gruppen som fikk tDCS sammenlignet med gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at risikoen kan være like stor i begge gruppene (95 % KI 0,35 til 1,35; Figur 30). Vi har middels tillit til effektestimater (vedlegg 8).



Figur 30. Alvorlige bivirkninger og frafall i behandlingsperioden hos deltakere med slagindusert afasi.

Milde bivirkninger

To av primærstudiene i Elsner 2019 og to av primærstudiene i oppdateringssøket rapporterte om milde forbigående bivirkninger som prikking og kløe i huden under elektrodene, hodepine, svimmelhet og utmattelse. Forekomsten av disse bivirkningene var noe høyere blant deltakere gitt tDCS enn hos deltakere gitt sham-tDCS. Elsner og kolleger påpekte at bare noen få studier systematisk undersøkte bivirkninger, og anbefalte at fremtidige studier bør bruke standardiserte spørreskjemaer for å kartlegge forekomst av bivirkninger (12).

Subgruppeanalyse

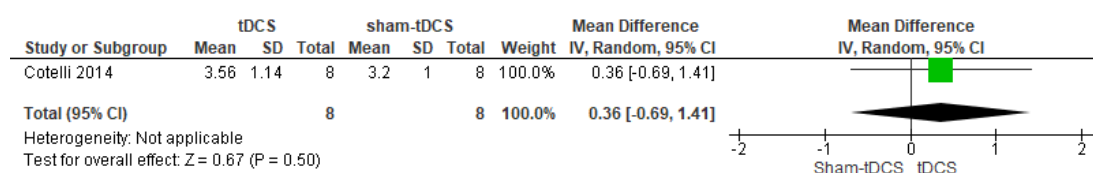
Vi sammenlignet effektestimaterne for benevnning av substantiv i studier der anodal tDCS, katodal tDCS, eller dual tDCS ble benyttet. Effektestimaterne til subgruppene var ikke forskjellig for målingene ved behandlingsslutt (overlappende konfidensintervall; $I^2 = 0\%$) eller for målingene 1-6 måneder etter behandlingsslutt (overlappende konfidensintervall; $I^2 = 0\%$). Forest plot for subgruppene anodal tDCS, katodal tDCS, og dual tDCS er presentert i vedlegg 7 (Figur 54 og Figur 54).

Effekt og sikkerhet av tDCS sammenliknet med sham-tDCS for primær progressiv afasi

Funksjonell kommunikasjon

Ved behandlingsslutt

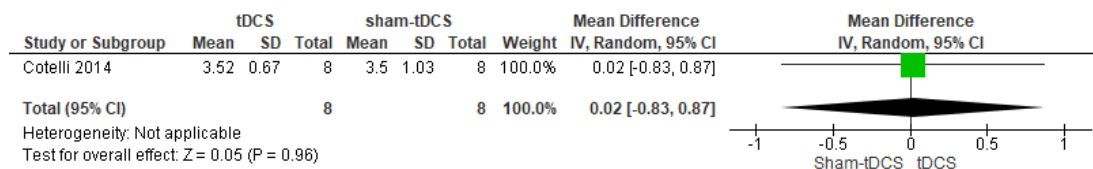
Effektestimateret (MD 0,36) viste at skåre for funksjonell kommunikasjon målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -0,69 til 1,41; Figur 31). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 31. Funksjonell kommunikasjon målt ved behandlingsslutt hos deltakere med primær progressiv afasi.

Etter ti uker

Effektestimateret (MD 0,02) viste at skåre for funksjonell kommunikasjon målt 10 uker etter behandlingsslutt var sammenlignbare i gruppen som fikk tDCS og i gruppen som fikk sham-tDCS. Konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene, større i gruppen som fikk tDCS eller større i gruppen som fikk sham-tDCS (95 % KI -0,83 til 0,87; Figur 32). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).

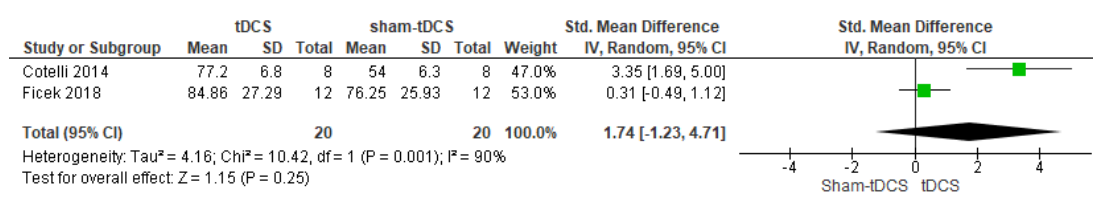


Figur 32. Funksjonell kommunikasjon målt 10 uker etter behandlingsslutt hos deltakere med primær progressiv afasi.

Benevning av substantiv

Ved behandlingsslutt

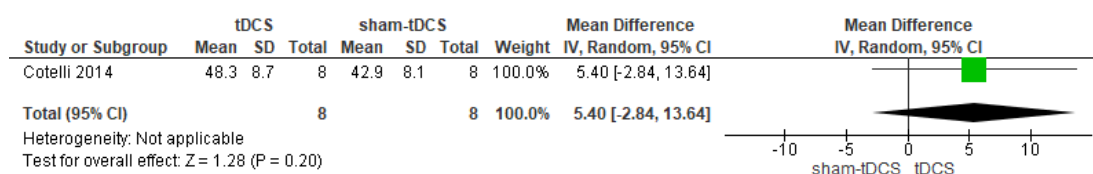
Effektestimateret (SMD 1,74) viste at skåre for benevning av substantiv målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -1,23 til 4,71; Figur 33). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 33. Benevning av substantiv målt ved behandlingsslutt hos deltakere med primær progressiv afasi.

Etter ti uker

Effektestimateret (MD 5,40) viste at skåre for benevning av substantiv målt 10 uker etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS, men konfidensintervallet tilsier at skårene kan være like store i de to gruppene (95 % KI -2,84 til 13,64; Figur 34). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).

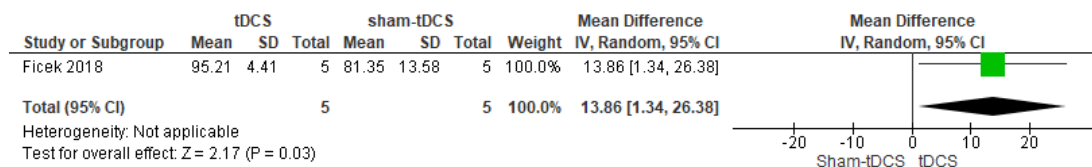


Figur 34. Benevning av substantiv målt 10 uker etter behandlingsslutt hos deltakere med primær progressiv afasi.

Benevning av verb

Ved behandlingsslutt

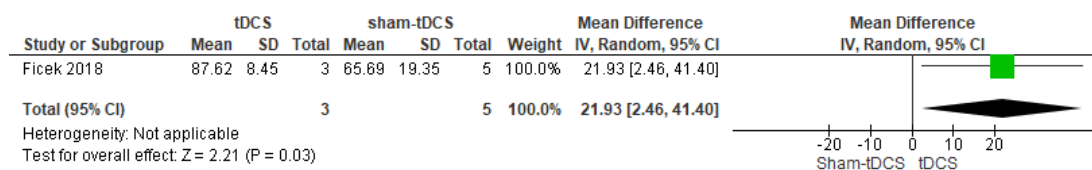
Effektestimateret (MD 13,86; 95 % KI 1,34 til 26,38) viste at skåre for benevning av verb målt ved behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 35). Vi har svært lav tillit til effektestimateret (vedlegg 8).



Figur 35. Benevning av verb målt ved behandlingsslutt hos deltakere med primær progressiv afasi.

Etter to måneder

Effektestimatet (MD 21,93; 95 % KI 2,46 til 41,40) viste at skåre for benevning av verb målt to måneder etter behandlingsslutt var høyere i gruppen som fikk tDCS enn i gruppen som fikk sham-tDCS (Figur 36). Vi har svært lav tillit til effektestimatet (vedlegg 8).



Figur 36. Benevning av verb målt 2 måneder etter behandlingsslutt hos deltakere med primær progressiv afasi.

Bivirkninger og frafall fra behandling

Begge studiene rapporterte ingen frafall fra behandling. I Ficek 2018 rapporterte deltakerne sin opplevelse av smerte under behandling ved hjelp av det standardiserte skje-maet *Wong-Baker FACES Pain Rating Scale*. Deltakere gitt aktiv tDCS og sham-tDCS rapporterte sammenlignbare smerteskår (gjennomsnitt ± standardavvik for tDCS: 2,63 ± 3,27; for sham-tDCS: 2,26 ± 2,22). Cotelli 2014 rapporterte ikke bivirkninger.

Helseøkonomisk vurdering

Bakgrunn

I denne metodevurderingen fikk vi i oppdrag å gjøre en helseøkonomisk vurdering av tDCS i behandling av unipolar/bipolar depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

En helseøkonomisk evaluering er et nyttig beslutningsverktøy, når avgjørelser om nye behandlingstiltak skal tas. Som en hovedregel bør vurderingen av et nytt tiltak sammenlignes med de alternativene som mest sannsynlig vil erstattes, dersom det nye tiltaket innføres. Helsesektoren har begrensede ressurser, og vil derfor måtte prioritere de tiltak som gir størst måloppnåelse. Innføring av nye tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier; nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (69).

I en helseøkonomisk evaluering sammenstilles nyttekriteriet, målt ved (helse)effekter, og ressurskriteriet, målt ved kostnader. Tiltakets kostnad/effekt-brøk sammenliknes så mot kostnadseffektivitet i de aktuelle alternative tiltakene. Den anbefalte analysemetoden er å bruke kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som effektmål. Kvalitetsjusterte leveår er et mål på den helserelevante livskvaliteten for en gitt tilstand multiplisert med antall år livskvalitetsforbedringen antas å vare. Siden ingen av de studiene som har vurdert effekten av tDCS har anvendt QALY-baserte effektmål, var det ikke mulig å gjøre en fullstendig helseøkonomisk evaluering. Vi valgte derfor å gjøre en forenklet kostnadsvurdering av tDCS, gitt som behandling i poliklinikk og hjemmebehandling, for pasienter med depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

Fra et klinisk perspektiv er det en betydelig heterogenitet i pasientpopulasjonene som vurderes i denne metodevurderingen. De ulike tilstandene har ulike behandlingsalternativer (Tabell 10).

For pasienter med depresjon kan tDCS være et tillegg til annen behandling, eller være et alternativ når pasienter ikke har nytte av, eller ønsker annen behandling. For pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi, vil behandlingen kunne tilbys i sammenheng med språktrening i den hensikt å forsterke effekten av selve språktreningen. Pasienter med primær progressiv afasi er i en situasjon der språket forringes. Der kan man ikke forvente en langsiktig bedring, men heller forsøke å bremse forringelsen.

Tabell 10. Aktuelle behandlingsalternativer for pasienter med depresjon og afasi.

Delpopulasjon	Aktuelle behandlinger
Unipolar depresjon	Kognitiv terapi og antidepressiver
Bipolar depresjon	Psykoterapi og antidepressiver, stemningsstabiliserende
Slagindusert afasi	Språktrening med logoped
Primær progressiv afasi	Språktrening med logoped

Metode

Vi gjorde en forenklet kostnadsvurdering for hva en behandlingsserie med tDCS kan koste for pasienter med depresjon (unipolar/bipolar), slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

Fremgangsmåten for å estimere kostnader består av tre deler: identifisering, kvantifisering og verdsetting. For å identifisere kostnader må man kartlegge hva som kreves av ressurser i et behandlingsforløp. Ved kvantifisering ser vi på hvor mye av disse ressursene som brukes og hvordan informasjonen kan innhentes. Verdsetting handler om å sette en pris på de ressursene som skal brukes i den helseøkonomiske analysen.

Siden tDCS ikke er etablert som behandling i norsk klinisk praksis, har vi i samråd med fagekspertene definert mulige kostnadskomponenter som kan inngå i et realistisk behandlingsforløp med tDCS for pasienter med depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

Vi tok utgangspunkt i en behandlingsserie med tDCS, bestående av 20 behandlinger gitt i løpet av fire uker. Beregningene tar utgangspunkt i et tidsperspektiv på ett år, og analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv som inkluderer kostnadene til helsevesenet i tråd med føringen i Prioriteringsmeldingen (69). Dette innebærer at vi ikke inkluderer produksjonstap i beregningene. Alle kostnader er beregnet i 2021-kroner ved bruk av norske kostnadsilder.

Søk etter studier som omfatter livskvalitet og helseøkonomi ble gjort av forskningsbibliotekar Ingrid Harboe (publikasjonsår 2010-2021), 10. oktober 2021 (vedlegg 1).

Ressursbruk

Ressursbruk og kostnader knyttet til tDCS-behandling for pasienter med depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi er basert på informasjon og vurderinger fra fagekspertene, og relevante leverandører av tDCS-utstyr. De leverandørene som ble kontaktet for prisinformasjon var Sooma Medical, NeuroCare og Soterix, etter forslag fra fagekspertene. Alle tre er godkjente leverandører av tDCS-utstyr. Prisene som har blitt brukt i denne kostnadsvurderingen er basert på en leasingavtale for ett år.

For at de polikliniske kostnadene ved tDCS-behandlingen skal bli så realistiske som mulig, har vi tatt utgangspunkt i de DRG²-takstene som benyttes ved en ordinær konsultasjon for de ulike pasientgruppene; for unipolar/bipolar depresjon (Bipolar lidelse, voksne DRG TD31A) og slagindusert afasi (følgetilstander etter hjerneinfarkt DRG 9010), og primær progressiv afasi (progressiv isolert afasi, DRG 901D) (70).

Enhetsprisen for en DRG i somatisk spesialisthelsetjeneste var satt til 46 719 kr i 2021, og 3294 kr for psykisk helsevern og TSB (70).

tDCS-utstyr

For å kunne utføre tDCS-behandlingen trengs det et tDCS-apparat og et «startsett» som inneholder nødvendig tilbehør som elektroder, hodesett, kabler og svampeputer. Det meste av tilbehøret i dette startsettet kan brukes flere ganger og inngår hos noen leverandører som en del av leasingkostnaden til tDCS. Leverandørene oppgir at elektroder og kabler har en levetid på ca 1-3 år, avhengig av bruk, mens svampeputene har en levetid opp til ett år. Svampeputene fra flere av leverandører kan i utgangspunktet vaskes og brukes om igjen, men av hygieniske årsaker, anbefaler leverandørene at pasientene får sine egne svampeputer.

Gjennomsnittskostnaden for svampeputene er ca 2046 kr per behandlingsserie, mens leasing av ett tDCS-apparat koster ca 2074 kr (se Tabell 11). Leasingkostnadene for tDCS i poliklinikk er noe lavere per behandlingsserie enn leasingkostnaden ved hjemmebehandling, siden flere pasienter kan benytte ett og samme apparat i løpet av en dag i poliklinikk. Leasingkostnaden er beregnet med utgangspunkt i antatt behandlingsseriemengde i poliklinikk og hjemmebehandling for pasienter med depresjon og afasi (Tabell 14 og 15).

Tabell 11. Leasingkostnader for en behandlingsserie (fire uker) *

Kostnadskomponenter	Gjennomsnittskostnad (NOK) ¹
Ett tDCS-apparat	2074 ²
Tilleggsutstyr (svampeputer)	2046 ³
Kostnad per behandlingsserie	4120

* Priser oppgitt i 2021-kroner.

¹ Gjennomsnittskostnader for en behandlingsserie basert på en leasingavtale på ett år.

² Gjennomsnittspris fra leverandørene Sooma Medical og Soterix.

³ Gjennomsnittskostnad for svampeputer fra Sooma Medical, NeuroCare og Soterix.

De utvalgte leverandørene av tDCS har oppgitt priser basert på ett års leasing av et tDCS-apparat og nødvendig tilleggsutstyr som har blitt oversatt til norske kroner. Ett års leasing for et tDCS-apparat koster mellom 13 000-36 000 kr med Sooma Medical og

² Diagnoserelaterte grupper

Soterix. NeuroCare kunne ikke gi oss en leasingavtale på ett år, men hadde andre avtaler de kunne tilby gjennom en ekstern leasingpartner som ikke ble inkludert i denne rapporten.

Tabell 12. Antatt personellbruk ved en behandlingsserie med tDCS, i poliklinikk og hjemmebehandling

<i>Unipolar/bipolar depresjon</i>	<i>Minutter per behandling</i>	<i>Poliklinikk (antall ganger)</i>	<i>Hjemmebehandling (antall ganger)</i>
Opplæring av pasienter	60		1
tDCS-behandling, sykepleier	60	20	
Oppfølging av tDCS-behandling	60		2
<i>Slagindusert afasi/ primær progressiv afasi</i>			
Opplæring av pasienter	60		1
tDCS-behandling + språktrening, logoped	60	20	20
Oppfølging av tDCS-behandling	60		2

Personellkostnader ved depresjon

For pasienter med depresjon vil tDCS-behandlingen i poliklinikk utføres av en trent spesialsykepleier som administrerer behandlingen og vedlikeholder utstyret (rengjøring av utstyr og lading av tDCS-apparat). Antakelsene som ble gjort for behandlingstid, er 30 minutter for selve tDCS-behandlingen, og 30 minutter for at pasienten skal få tid til å hente seg inn igjen etter behandling. I hjemmebehandling legges det opp til at pasienten administrerer behandlingen selv eller eventuelt med hjelp av pårørende. Opplæringen i bruk av tDCS kan gjøres gjennom instruksjonsvideoer og selv-øvelser i løpet av 1-2 timer ifølge fagekspertene. Leverandørene har også ulike opplæringspakker som varierer både i tid og utforming, som enten inngår i leasingavtalen eller kjøpes utenom. I våre antakelser legger vi opp til en times opplæring for pasient gitt av en trent spesialsykepleier.

I en nylig publisert studie (71) ble de første hjemmebehandlingene observert av helsepersonell via videokonferanse, for å påse at behandlingen ble utført riktig. Basert på denne studien og fagekspertenes uttalelser, forutsettes det at en trent spesialsykepleier også gir to timers oppfølging/monitorering digitalt under hjemmebehandling med tDCS, og registreres som en poliklinisk konsultasjon etter gjeldende takster ved depresjon og afasi (Tabell 12 og 13).

Personellkostnader ved afasi

Hvis tDCS skal tilbys som et behandlingstilbud for afasi, bør det i prinsippet også være logopedressurser tilgjengelig for å kunne gjennomføre intensiv behandling. Ifølge fagekspertene bør det være språktrening fem timer i uken så lenge tDCS-behandlingen varer. Vi har gjort antakelser om at en behandlingsserie med tDCS i poliklinikk utføres av en trent logoped, som administrerer selve behandlingen i kombinasjon med individuell språktrening, samt vedlikeholder utstyret. Behandlingstiden med tDCS antar vi kan deles i to for logopeden; behandlingstid med tDCS på 30 minutter i kombinasjon med individuell språktrening, deretter kun språktrening i 30 minutter (Tabell 12). Selve tDCS-

behandlingen varer i 30 min, men vil beregnes som en konsultasjonstime med tanke på tiden det tar for klargjøring av behandling og vedlikehold av utstyr. Den tiden pasienten eventuelt trenger for å hente seg inn i igjen etter tDCS-behandlingen, antar vi inngår som en del av resterende tid med språktrening. All poliklinisk behandling utført av logoped blir beregnet som en poliklinisk konsultasjon med relevante takster (Tabell 13), mens en konsultasjon i hjemmebehandling tilsvarer timelønnen for logoped i primærhelsetjenesten, multiplisert med to for å fange opp indirekte personalkostnader (Tabell 13).

Norske helsetjenester tilbyr også andre former for språktrening, som gruppebasert intensiv språktrening og språktrening gjennom videokonferanser. Kostnadene for andre typer språktrening kan være annerledes enn for språktreningen vi har lagt til grunn. Vi beregnet derfor merkostnaden ved å bruke tDCS som tillegg til ordinær, individuell språktrening. Merkostnaden er relevant også dersom tDCS brukes sammen med andre former for språktrening.

Tabell 13. Konsultasjonskostnader

<i>tDCS i poliklinikk</i>	<i>Kostnad (NOK)</i>	<i>Takst/Kilde</i>
Konsultasjon ved depresjon	3 948	Regelverk for ISF 2021 ¹ (70)
Konsultasjon ved slagindusert afasi	3 551	Regelverk for ISF 2021 ² (70)
Konsultasjon ved primær progressiv afasi	2 663	Regelverk for ISF 2021 ³ (70)
<i>tDCS gitt i hjemmebehandling</i>	<i>Kostnad</i>	<i>Takst/kilde</i>
Språktrening	924	Statistisk sentralbyrå 2021 ⁴ (72)
<i>Fastlege og psykoterapeut</i>	<i>Kostnad</i>	<i>Takst/kilde</i>
Fastlege	328	Normaltariffen (73) ⁵
Psykoterapeut	936	Norsk psykologiforening (69) ⁶

¹ DRG TD31A med en kostnadsvekt på 0,245 (0,245 x 3294 kr x 5), gitt en ISF-refusjonsandel på 20 prosent.

² DRG 9010 med en kostnadsvekt på 0,076 (0,076 x 46 719 kr).

³ DRG 901D med en kostnadsvekt på 0,057 (0,057 x 46 719).

⁴ Gjennomsnittlig timelønn for logoped i offentlig sektor.

⁵ Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege (takst 2ad).

⁶ Psykoterapi av voksne, en times konsultasjon (takst 22A).

Depresjon og tDCS-behandling

Behandling med tDCS kan være aktuelt for pasienter med depresjon som ikke har reagert tilfredsstillende på kognitiv terapi eller antidepressiver, eller som ikke ønsker å benytte seg av disse behandlingsoalternativene. Det kan også være aktuelt med tDCS som en tilleggsbehandling dersom det tar tid før det depressive symptomtrykket reduseres med antidepressiver eller kognitiv terapi, ifølge fagekspertene.

Behandlingsforløp for pasienter med depresjon

Før tDCS-behandlingen settes i gang, bør det i utgangpunktet være en lege eller psykologspesialist som initierer behandlingen og vurderer indikasjon mener fagekspertene.

Selve behandlingen med tDCS vil kunne vare i 20-30 minutter, avhengig av produsent. I en norsk klinisk kontekst vil 30 minutter være det vanligste ifølge fagekspertene, og er den tiden vi har brukt som utgangspunkt for beregningene i denne rapporten.

Ved poliklinisk behandling vil det kreve en viss oppfølging av pasienten i forbindelse med mottak og avslutning av konsultasjon, men ellers vil pasienten kunne oppholde seg i egnet rom uten tilsyn. Hjemmebehandling med tDCS vil være aktuelt for så å si alle som er kognitivt intakte, og pasienten kan utføre behandlingen selv eller i samarbeid med lege ved symptomer. Behandlingen stopper opp ved remisjon og gjentas når symptomene kommer tilbake. I følge Sooma Medical bør ikke behandlingen stoppes etter fire uker hvis pasienten fortsatt er under bedring. Det er trygt å fortsette lenger og det er bedre for pasienten om de kan oppnå full remisjon.

Et forventet antall behandlingsserier for pasienter med unipolar/bipolar depresjon i løpet av ett år, anslår fagekspertene kan være 1-2. Behovet for antall behandlingsserier vil avhenge av tilbakefall ved depresjon, som ved annen type depresjonsbehandling. Jo flere episoder med depresjon, jo større risiko for tilbakefall. Noen pasienter kan også ha nytte av vedlikeholdsbehandling med tDCS etter avsluttet serie ifølge fagekspert.

Antall tDCS-apparater det vil være naturlig å lease per behandlingssted vil avhenge av behandlingsstedets kapasitet og erfaring med metoden. Fagekspertene anslår at det kan være aktuelt med to apparater per behandlingssted som kan tilbys til hjemmebehandling.

Poliklinisk behandling med tDCS for pasienter med depresjon

Fagekspertene tror at denne behandlingen kun unntaksvis vil bli gitt i en poliklinikk, men kan være aktuell for pasienter som ikke forventes å kunne gjennomføre behandlingen selv hjemme, eksempelvis pasienter med kognitiv svikt i en alderspsykiatrisk poliklinikk eller pasienter med personlighetsmessig ustabilitet/lavt energinivå. Det er forholdsvis enkelt å administrere utstyret og det er liten risiko for å gjøre feil ifølge fagekspertene, og risikoen reduseres ytterligere hvis behandlingen administreres i en poliklinikk.

Ved å tilby tDCS-behandling i poliklinikk, kan flere pasienter bruke ett og samme utstyr flere ganger i løpet av en måned sammenlignet med hjemmebehandling hvor en pasient legger beslag på ett apparat gjennom hele behandlingsperioden. Behandlingsvarigheten anslås å være fem dager i uken, i fire uker. Dette tilsvarer en behandlingsserie på 20 behandlinger per pasient, som i våre antakelser administreres av en trent spesialsykepleier.

Behandlingsvolumet i en poliklinikk for pasienter med depresjon vil være vanskelig å anslå siden dette er snakk om en svært heterogen gruppe, og som kan variere fra solo-praksis til store tverrfaglige poliklinikker og rehabiliteringsinstitusjoner. Fagekspertene anslår allikevel at i en tenkt situasjon at behandlingsvolumet sannsynligvis kan ligge på 3-4 pasienter per dag. I så fall vil tilbudet være aktuelt først og fremst for pasienter som bor i nærområdet til sykehuset. Med utgangspunkt i et behandlingsvolum på

fire pasienter daglig i poliklinikk, vil dette utgjøre ca 48 behandlingsserier i året sammenlignet med 12 behandlingsserier i hjemmebehandling (se Tabell 14).

Tabell 14. Antall behandlingsserier med et tDCS-apparat ¹

Behandlingssted	per måned	per år
Poliklinikk	4	48
Hjemmebehandling	1	12

¹ Basert på ett års leasing av et tDCS-apparat.

Hjemmebehandling med tDCS for pasienter med depresjon

I hjemmebehandling vil de fleste pasienter med depresjon kunne utføre tDCS-behandlingen selv, forutsatt at de har fått opplæring. Der det er anledning, kan ektefelle eller pårørende hjelpe til. Hvis det er snakk om kognitiv svikt og/eller at pasienten er enslig eller har nedsatt motorikk som gjør det vanskelig å administrere utstyret, kan hjemmesykepleie være et alternativ. Det kan være hensiktsmessig med oppfølging av pasienten underveis om hvordan det er å bruke utstyret. Vi har i våre antakelser tatt utgangspunkt i at pasienten får minst to timers oppfølging i løpet av en behandlingsserie. Denne oppfølgingen kan gjøres av en trent spesialsykepleier ved hjelp av videokonferanse eller telefon, og kodes som en poliklinisk konsultasjon etter gjeldende takster (Tabell 12 og 13).

Afasi og tDCS-behandling

Afasirehabilitering i Norge har ikke tradisjon for å følge strenge rehabiliteringsprogrammer, men tilpasser opplegg individuelt ifølge fagekspert. Behandling av afasi med tDCS kan gjøres ved hjemmebehandling eller i poliklinikk, men det vil ifølge fagekspert avhenge av bosituasjon og nettverk. Et slikt behandlingsopplegg vil skje i kombinasjon med språktrening, og tilbys med utgangspunkt i hvor logopedene er ansatt. Logopedtilbudet er i dag veldig varierende og fragmentert rundt om i Norge. For de pasientene som rammes av slagindusert afasi, så vil noen bli spontant bra før tDCS blir aktuelt, og det vil ifølge fagekspertene være de «yngre» pasientene som er mest aktuelle. Fagekspertene aslår at tDCS kan være aktuelt for om lag 1 av 3 pasienter med slagindusert afasi. For primær progressiv afasi så vil de fleste av de som rammes være aktuelle ifølge fagekspert siden afasien er den dominerende årsaken til sosiale problemer og funksjonssvikt, hvor viljen til å prøve behandling er stor.

Behandlingsforløp for pasienter med afasi

Dersom logopeden får tilstrekkelig opplæring i bruk av tDCS, er det ikke behov for ytterligere personell som administrerer selve tDCS-behandlingen samtidig som språktreningen foregår. En trent sykepleier kan stå for opplæring i bruk av utstyret, mens en legespesialist eller psykologspesialist bør initiere behandlingen og vurdere indikasjon.

Hvis tDCS skal tilbys som et behandlingstilbud for afasi, bør det i prinsippet også være logopedressurser tilgjengelig for å gjennomføre språktrening samtidig med tDCS-behandlingen. Dette innebærer minst fem timer per uke så lenge tDCS-behandlingen varer mener fagekspert og som er i henhold til det antallet timer med logoped som blir

anbefalt i de nasjonale retningslinjene for hjerneslag (74). Tilbudet som er i kommunene i dag er ikke mer enn 2-3 timer per uke, ifølge fagekspert.

Hvis afasi er knyttet til progressiv sykdom, f.eks. primær progressiv afasi, vil det ifølge fagekspertene være nødvendig med mer enn én behandlingsperiode. Behovet for flere behandlingsperioder er ikke så godt dokumentert. Men i henhold til mekanismene ved tDCS anslår fagekspertene ca 1-4 behandlingsserier i året for pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

Poliklinisk behandling med tDCS for pasienter med afasi

Fagekspertene anslår at behandlingsvolumet for afasipasienter i poliklinikk kan ligge på 3-6 pasienter per dag, og at behovet for antall tDCS-apparater vil variere avhengig av kapasitet og erfaring med tDCS ved det enkelte sykehus eller institusjon som tilbyr dette. Med et behandlingsvolum på seks pasienter daglig i poliklinikk vil hvert tDCS-apparat brukes til ca 72 behandlingsserier i året sammenlignet med 12 behandlingsserier i hjemmebehandling (se Tabell 15).

Pasienter med primær progressiv afasi vil representere en svært liten andel av den generelle polikliniske populasjonen, og vil kunne ha en spesiell relevans f.eks i hukommelsesklinikker, nevrologi og geriatri der kognitiv utredning finner sted, ifølge fagekspert.

Tabell 15. Antall behandlingsserier med et tDCS-apparat¹

Behandlingssted	per måned	per år
Poliklinikk	6	72
Hjemmebehandling	1	12

¹ Basert på ett års leasing av et tDCS-apparat.

Hjemmebehandling med tDCS for pasienter med afasi

Hvorvidt pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi kan få tDCS i hjemmebehandling avhenger av bosituasjon og nettverk. Pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi vil ofte trenge hjelp til å betjene apparatet, ifølge fagekspertene. Hvis pasienten har pårørende som kan hjelpe til med tDCS-behandlingen, er det mulig at språktreningen med logoped kan gjøres med videokonferanse i mange tilfeller. For pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi, har vi antatt at tDCS-behandlingen administreres av en trent logoped i kombinasjon med språktrening. Oppfølging underveis i tDCS-behandlingen er satt til to timer og gjennomføres som en videokonsultasjon av spesialsykepleier, med gjeldende takster for poliklinisk behandling i sykehus (Tabell 13).

Behandlingsalternativer for pasienter med depresjon

Aktuelle behandlingsalternativer for behandling av depresjon kan være psykoterapi/kognitiv terapi og antidepressiver. Ifølge fagekspertene må man ved depresjonstype, skille mellom enkeltepisoder (førstegangsdepresjon) og tilbakevendende depresjoner. Ved tilbakevendende depresjoner vil det være en høyere intensitet i tiltakene,

både når det gjelder legemidler og oppfølging. Pasienter med tilbakevendende depresjon kan enten stå på ett enkelt antidepressiv eller en kombinasjonsbehandling med to antidepressiver, et stemningsstabiliserende og et antipsykotika, i tillegg til konsultasjoner i spesialisthelsetjenesten og ECT. Siden pasienter med tilbakevendende depresjon har et mer komplekst behandlingsforløp, valgte vi å gjøre en enkel kostnadsvurdering for pasienter med førstegangsdepresjon siden de antakelig vil klare seg med færre tiltak.

Kostnadsvurderingen er basert på ulike antakelser for behandling av førstegangsdepresjon, og gir kun en beskrivelse av hva de ulike behandlingsoalternativene kan koste sammenlignet med tDCS-behandling. Antakelsene er basert på innspill fra fagekspert og tar utgangspunkt i et behandlingsperspektiv på ett år.

Behandling for førstegangsdepresjon

Behandling med antidepressiver ved en enkelt depresjonsepisode kan dreie seg om legemiddelbehandling i ca ett år. Behandling med legemidler vil ifølge fagekspert vanligvis innebære en kombinasjon av legemiddel og oppfølging av fastlege, eller legemiddel og oppfølging av psykoterapeut. De inkluderte primærstudiene som sammenlignet tDCS med antidepressiver i denne metodevurderingen, brukte legemidlene escitalopram, sertralin og venlafaksin. Disse legemidlene benyttes også i norsk klinisk praksis med omtrent samme doseringen som i primærstudiene (med unntak av sertralin som vanligvis gis med noe høyere dose i Norge).

Et realistisk behandlingsforløp hos en psykoterapeut innebærer en konsultasjon hver 14.dag i seks måneder, deretter hver måned i seks måneder, som utgjør 18 konsultasjoner i løpet av ett år. For oppfølging hos fastlege, antar vi en konsultasjon hver 14.dag i to måneder, deretter en gang i måneden, som til sammen utgjør 14 besøk i løpet av ett år (Tabell 19). For en pasient som får tDCS-behandling, kan det være aktuelt med en ekstra behandlingsserie i løpet av ett år. I beregningene antas det at tilleggsutstyr som svampeputer brukes om igjen fra første behandling, og kostnader til opplæring anses da som ikke relevant.

Vi tok utgangspunkt i de antidepressivene som ble benyttet i primærstudiene. I tabell 16 er priser for synonympreparater beregnet i største pakning og de vanligste doseringene for ett år.

Tabell 16. Kostnader ved ulike antidepressiver for ett år.

Kostnadskomponent	NOK (min/max)	Kilde
Escitalopram 10 mg/dag	1124 (1564-1936)	Felleskatalogen ¹ (75)
Setralin 100 mg/dag	2188 (1121-4377)	Felleskatalogen ² (75)
Venlafaksin 150 mg/dag	2091 (1113-3137)	Felleskatalogen ³ (75)

¹ Dosen vil vanligvis være 5 mg - 20 mg per dag

² Dosen vil vanligvis være 50 mg - 200 mg per dag

³ Dosen vil vanligvis være 75 mg - 225 mg per dag

Resultater

En behandlingsserie med tDCS for pasienter med depresjon koster 15 964 kr i hjemmebehandling og 81 352 kr i poliklinikk (Tabell 17). Hjemmebehandling er det alternativet som krever minst ressurser, siden det forventes at pasienter med depresjon kan gjennomføre tDCS-behandlingen på egenhånd, mens det i poliklinikk vil være behov for at en trent sykepleier følger opp under behandlingen. Ved påfølgende behandlingsserier i hjemmebehandling vil kostnaden bli ca 10 000 kr per behandlingsserie, da det antas at utstyr som svampeputer kan gjenbrukes hos samme pasient samt at opplæring ikke lenger er relevant. Påfølgende behandlingsserier i poliklinikk vil koste 79 306 kr per behandlingsserie, med forutsetning om gjenbruk av svampeputer (Tabell 17).

En behandlingsserie med tDCS i kombinasjon med språktrening koster 33 253 kr for slagindusert afasi, og 30 589 kr for primær progressiv afasi i hjemmebehandling, og 73 585 kr for slagindusert afasi og 55 825 kr for primær progressiv afasi i poliklinikk (Tabell 17). Ved påfølgende behandlingsserier i hjemmebehandling vil kostnaden bli 27 656 kr for slagindusert afasi og 25 880 kr for primær progressiv afasi, og henholdsvis 71 539 kr og 53 779 kr i poliklinikk.

Poliklinisk behandling med tDCS er det alternativet som koster mest for både depresjon og afasi, hvor merkostnadene hovedsakelig skyldes konsultasjonskostnader knyttet til tDCS-behandlingen. I hjemmebehandling er det antatt at pasienter med depresjon kan utføre behandlingen selv, mens pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi vil trenge assistanse fra pårørende.

Tabell 17. Antatte kostnader knyttet til første behandlingsserie for pasienter med depresjon og afasi, gitt i poliklinikk eller i hjemmebehandling.

Kostnadskomponenter (Depresjon)	Poliklinikk (NOK)	Hjemmebehandling (NOK)	Takst/kilde
Utstyrskostnader			
Leasing av tDCS ¹	346	2 074	Sooma Medical og Soterix
Tilleggsutstyr (Svampeputer)	2 046	2 046	Sooma Medical, Soterix og NeuroCare ²
Konsultasjonskostnader			
Spesialsykepleier ³	78 960		DRG TD31A
Opplæring av pasienter ⁴		3948	DRG TD31A
Oppfølging av behandling		7896	DRG TD31A
Kostnad for en behandlingsserie med tDCS	81 352	15 964	
Kostnadskomponenter (Slagindusert afasi)	Poliklinikk (NOK)	Hjemmebehandling (NOK)	Takst/kilde
Utstyrskostnader			
Leasing av tDCS ⁵	519	2 074	Sooma Medical og Soterix
Tilleggsutstyr (Svampeputer)	2 046	2 046	Sooma Medical, Soterix og NeuroCare
Konsultasjonskostnader			
tDCS kombinert med språktrening ⁶	71 020	18 480	DRG 9010 ⁷ /SSB ⁸
Opplæring av pasienter		3551	DRG 9010
Oppfølging av behandling		7102	DRG 9010
Kostnad for en behandlingsserie med tDCS	73 585	33 253	
Kostnadskomponenter (Primær progressiv afasi)	Poliklinikk (NOK)	Hjemmebehandling (NOK)	Takst/kilde
Utstyrskostnader			
Leasing av tDCS	519	2 074	Sooma Medical og Soterix
Tilleggsutstyr (Svampeputer)	2 046	2 046	Sooma Medical, Soterix og NeuroCare
Konsultasjonskostnader			
tDCS kombinert med språktrening	53 260	18 480	DRG 901D ⁹ /SSB
Opplæring av pasienter		2663	DRG 901D
Oppfølging av behandling		5326	DRG 901D
Kostnad for en behandlingsserie med tDCS	55 825	30 591	

¹ Leasingkostnad for et tDCS-apparat, basert på antatt behandlingsserie (Tabell 14).

² Pris for tilleggsutstyr (svampeputer) per pasient.

³ Poliklinisk konsultasjon (tDCS-behandling); DRG TD31A: kostnadsvekt på 0,245.

⁴ Opplæring av pasient/pårørende i bruk av tDCS.

⁵ Leasingkostnad for et tDCS-apparat, basert på antatt behandlingsevolum (Tabell 15).

⁶ Språktrening og tDCS-behandling utført av logoped

⁷ Poliklinisk konsultasjon slagindusert afasi; DRG 9010, kostnadsvekt 0,076.

⁸ Gjennomsnittlig timelønn for logoped i offentlig sektor.

⁹ Poliklinisk konsultasjon primær progressiv afasi; DRG 901D: kostnadsvekt 0,057.

Merkostnadene for tDCS-hjemmebehandling som tillegg til språktrening, utgjør ca 14 773 kr for pasienter med slagindusert afasi og 12 109 kr for primær progressiv afasi. Ved påfølgende behandlingsserier vil merkostnaden bli henholdsvis 9176 kr og 7400 kr, basert på antakelser om at pårørende hjelper til med tDCS-behandlingen samt at tilleggsutstyr (svampeputer) kan brukes om igjen (Tabell 18).

Kostnadene ved en behandlingsserie med tDCS uten språktrening i poliklinikk, har vi antatt vil være det samme siden en sykepleier eller logoped uansett vil utføre tDCS-behandlingen. Merkostnaden med tDCS utgjør ca 2500 kr per behandlingsserie, som inkluderer leasingkostnad og tilleggsutstyr som svampeputer.

Tabell 18. Kostnader knyttet til tDCS-behandling, uten språktrening, for pasienter med afasi.

Kostnadskomponenter (Slagindusert afasi)	Poliklinikk	Hjemmebehandling	Takst/kilde
Utstyrskostnader			
Leasing av utstyr	519	2074	Sooma Medical og Soterix
Tilleggsutstyr (Svampeputer)	2046	2046	Sooma Medical, Soterix og NeuroCare
Konsultasjonskostnader			
Spesialsykepleier	71 020		
Opplæring av pasienter		3551	DRG 9010
Oppfølging av behandling		7102	DRG 9010
Kostnad for en behandlingsserie	73 585	14 773	

Kostnadskomponenter (Primær progressiv afasi)	Poliklinikk	Hjemmebehandling	Takst/kilde
Utstyrskostnader			
Leasing av utstyr	519	2074	Sooma Medical og Soterix
Tilleggsutstyr (Svampeputer)	2046	2046	Sooma Medical, Soterix og NeuroCare
Konsultasjonskostnader			
Spesialsykepleier	53 260		DRG 901D
Opplæring av pasienter		2663	DRG 901D
Oppfølging av behandling		5326	DRG 901D
Kostnad for en behandlingsserie	55 825	12 109	

Kostnader for ulike behandlingalternativer ved førstegangsdepresjon er skissert ved hjelp av ulike scenarioer i tabell 19. Dette for å gi en indikasjon på hvordan kostnadene ved tDCS-behandling vil se ut i forhold til andre relevante behandlingalternativer ved depresjon.

Behandling med antidepressiver (sertralin, escitalopram eller venlafaksin), utgjør en årlig gjennomsnittskostnad på ca 1800 kr. Prisen kan variere rundt 1000-4000 kr per medikament avhengig av dosering (Tabell 16). Basert på antakelsene, vil oppfølging hos fastlege gi konsultasjonskostnader på ca 4600 kr, og konsultasjoner hos psykoterapeut vil utgjøre en kostnad på ca 17 000 kr (Tabell 19).

Bruk av antidepressiver i kombinasjon med enten fastlegekonsultasjoner eller psykoterapi vil koste henholdsvis ca 6400 kr og ca 18 600 kr per pasient. To behandlingsserier med tDCS for en pasient i løpet av ett år vil koste ca 26 000 kr ved hjemmebehandling (Tabell 19).

Tabell 19. Kostnader ved ulike behandlingstilvalg for førstegangsdepresjon, i et tidsperspektiv på ett år.

<i>Ulike behandlingstilvalg</i>	<i>NOK</i>	<i>Kilde</i>
Psykoterapi ¹	16 848	Norsk psykologforening (76)
Psykoterapi + antidepressiver	18 649	Norsk psykologforening (76), Felleskatalogen (68)
Antidepressiver ²	1801	Felleskatalogen (68)
Antidepressiver + fastlege ³	6393	Felleskatalogen (68), Normaltariffen (73)
To behandlingsserier med tDCS i poliklinikk ⁴	160 658	Sooma Medical, NeuroCare, Soterix
To behandlingsserier med tDCS i hjemmebehandling ⁵	25 934	Sooma Medical, NeuroCare, Soterix

¹Takst 22 A. Psykoterapi av voksne. Kostnaden tilsvarer 18 konsultasjoner i løpet av ett år.

²Gjennomsnittskostnad for sertralin, escitalopram og venlafaksin.

³Takst 2AD. Kostnaden tilsvarer 14 fastlegekonsultasjoner i løpet av ett år.

⁴Første behandlingsserie + oppfølgende behandlingsserie (81 352 kr + 79 306)

⁵Første behandlingsserie + oppfølgende behandlingsserie (15 964 kr + 9970 kr)

Diskusjon

Hovedfunn

Kunnskapsgrunnlaget i denne metodevurderingen er hentet fra til sammen 54 inkluderte randomiserte studier. Indikasjonen for tDCS var depresjon i 25 av de inkluderte studiene, slagindusert afasi i 27 studier, og i to studier var indikasjonen primær progressiv afasi.

Både når det gjelder tDCS for depresjon og for slagindusert afasi, ser det ut til at behandlingseffekten først blir tydelig noen uker etter at behandlingen er avsluttet. tDCS økte ikke frafall fra behandling og alvorlige bivirkninger, men milde forbigående bivirkninger som prikking, rødhet og kløe i huden der elektrodene ble plassert ble rapportert i majoriteten av de inkluderte studiene.

tDCS for depresjon

Til sammen 22 studier sammenliknet tDCS med «sham-tDCS» (placebo), hvorav to også sammenliknet tDCS med antidepressiver. To studier sammenliknet tDCS kun med antidepressiver og én studie sammenliknet tDCS kombinert med stemningsstabiliserende legemidler, med stemningsstabiliserende legemidler alene. De inkluderte studiene hadde totalt 1211 deltakere med gjennomsnittsalder 30-46 år. Over halvparten var kvinner og depresjonsgraden var moderat til alvorlig.

tDCS vs sham-tDCS

For utfall målt *ved behandlingsslutt* fant vi at tDCS sammenliknet med sham-tDCS:

- Muligens gir lavere depresjonsskår og bedre respons- og remisjonsrate

For utfall målt *2-7 uker etter behandling*, fant vi at tDCS sammenliknet med sham-tDCS:

- Gir en bedre responsrate
- Sannsynligvis reduserer depresjonsskåren og øker remisjonsraten

tDCS vs antidepressiver

For utfall målt både *ved behandlingsslutt og etter 4-7 uker* fant vi at det muligens er liten eller ingen forskjell i depresjonsskår eller responsrate mellom tDCS og antidepressiver. Når det gjelder remisjonsrate fant vi at tDCS muligens gir liten eller ingen forskjell 4-7 uker etter behandling og at kunnskapsgrunnlaget om effekter ved behandlingsslutt er svært usikkert.

tDCS for slagindusert afasi

De inkluderte studiene hadde totalt 522 deltakere med gjennomsnittsalder 53-68 år, 11 - 53 % kvinner og tid fra hjerneslag til inklusjon <1 til gjennomsnittlig 48 måneder, og afasi av varierende alvorlighetsgrad.

For utfall målt *ved behandlingsslutt* fant vi at tDCS sammenliknet med sham-tDCS:

- Sannsynligvis gir liten eller ingen forskjell i funksjonell kommunikasjon
- Sannsynligvis bedrer benevning av substantiv
- Muligens gir en liten bedring i benevning av verb

For utfall målt *1-6 måneder etter behandling* fant vi at tDCS sammenliknet med sham-tDCS:

- Sannsynligvis bedrer funksjonell kommunikasjon og benevning av substantiv
- Muligens gir en liten bedring i benevning av verb

tDCS for primær progressiv afasi

Kunnskapsgrunnlaget for effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikker.

Kostnader ved tDCS-behandling

Én 4-ukers behandlingsserie med tDCS for depresjon koster anslagsvis 16 000 kr i hjemmebehandling og 81 000 kr i poliklinikk. Kostnadene for én hjemmebehandlingsserie med tDCS kombinert med språktrening er ca 33 000 kr for slagindusert afasi og ca 31 000 kr for primær progressiv afasi. Merkostnadene ved tDCS utgjør da henholdsvis ca 15 000 kr og ca 12 000 kr. I poliklinikk koster tDCS kombinert med språktrening anslagsvis 74 000 kr for slagindusert afasi og ca 56 000 kr for primær progressiv afasi, hvorav merkostnaden ved tDCS utgjør ca 2500 kr.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelige?

tDCS for depresjon

tDCS ble sammenliknet med både sham-tDCS og antidepressiver for depresjon. Dette er en stor fordel fordi det gir grunnlag for å vurdere om tDCS er (i) bedre enn ingen behandling og (ii) bedre enn eller likeverdig med antidepressiver. For å vurdere om antall deltakere var høyt nok til å kunne detektere klinisk relevante forskjeller, gjorde vi standard statistisk styrkeberegning. Beregningene viste at antall deltakere var tilstrekkelig stort til å detektere klinisk relevante forskjeller for begge sammenligninger. Deltakerenes alders- og kjønnsammensetning antas å være representativ for depresjonspasienter i norsk sammenheng, men studiene inkluderte hovedsakelig deltakere med moderat til alvorlig depresjonsgrad. Resultatene som rapporteres her er derfor gyldig for pasienter med moderat til alvorlig depresjon, men er ikke nødvendigvis overførbare til pasienter med mild depresjon. De fleste studiene inkluderte deltakere med unipolar depresjon og bare to studier inkluderte utelukkende deltakere med bipolar depresjon. Kunnskapsgrunnlaget for bipolar depresjon er derfor svakere enn for unipolar depre-

sjon. Subgruppeanalyse gav imidlertid ikke grunn til å tro at effekten av tDCS er forskjellig for pasienter med unipolar og bipolar depresjon. Alle primærstudiene målte relevante utfallsmål umiddelbart etter behandlingsperioden, mens om lag halvparten av studiene også målte relevante utfallsmål etter en oppfølgingsperiode på 2-7 uker. Effekten av tDCS var mer fremtredende etter oppfølgingsperioden sammenlignet med målingene ved behandlingsslutt. Dette tyder på at effekten av tDCS øker over tid, også etter at tDCS-behandlingen er avsluttet. Hvorvidt effekten av tDCS vil vedvare, øke eller reduseres etter oppfølgingsperioder på 2-7 uker vet man ikke. Nye studier med lengre oppfølgingsstid er derfor ønskelig.

tDCS behandling gav ikke større effekt på depresjonssymptomer enn antidepressiver. De inkluderte studiene fant likevel at tDCS behandling kun gav milde og forbigående bivirkninger, mens det er godt kjent at antidepressiver gir til dels alvorlige bivirkninger (77). Studiene som sammenlignet tDCS med antidepressiver hadde trolig for kort oppfølgingsstid til å kartelegge bivirkninger fra antidepressiver, og spørreskjemaene som ble benyttet var designet for å måle bivirkninger av tDCS behandlingen. Nye studier med lengre oppfølgingsstid bør designes slik at bivirkninger ved tDCS-behandling kan sammenlignes direkte med bivirkninger ved behandling med antidepressiver.

Kostnadsvurderingene i denne metodevurderingen er basert på antakelser fra fagekspertene siden metoden ikke er etablert som behandling i Norge, og det finnes heller ingen studier så langt som har gjort en helseøkonomisk evaluering av tDCS i behandling av verken depresjon eller afasi. Det finnes en pågående multisenterstudie i Frankrike som skal gjøre en økonomisk evaluering («cost-utility») av tDCS ved ikke-behandlingsresistent depresjon, og som er planlagt å avslutte i februar 2022 (78).

tDCS for slagindusert afasi

tDCS ble sammenlignet med sham-tDCS for slagindusert afasi. De fleste studiene rekrutterte flest menn, men alle studiene hadde også en betydelig andel kvinner. Videre var deltakerne i de inkluderte studiene noe yngre (gjennomsnittsalder 53-68 år) enn gjennomsnittsalderen for personer som får hjerneslag i Norge (median alder 75 år (5)). Vi vurderer likevel at alderssammensetningen er relevant for en norsk sammenheng fordi også yngre mennesker får slagindusert afasi, og fordi rehabilitering av yngre pasienter er spesielt viktig i et samfunnsøkonomisk perspektiv. Fordi studiene hovedsakelig rekrutterte yngre pasienter (gjennomsnittsalder 53-68 år), vet vi ikke hvordan effekten av tDCS ville ha vært hos eldre pasienter. Gjennomsnittstiden fra hjerneslag til inklusjon varierte fra tre uker til 48 måneder. Det betyr at effekten av tDCS ble undersøkt både relativt tidlig og sent etter hjerneslag, men de fleste studiene inkluderte pasienter i en kronisk fase. Deltakerne i studiene hadde varierende alvorlighetsgrad av afasi, og vi vet ikke om alvorlighetsgraden spiller inn på effekten av tDCS-behandlingen. Videre ble tDCS-behandling kombinert med språktrening i 26 av 27 primærstudier, og vi vet ikke hva slags effekter tDCS-behandling alene ville hatt. I en norsk sammenheng vil det nok også være mest aktuelt å kombinere tDCS med språktrening. De fleste studiene målte effekt av tDCS på benevning av substantiv, og noen studier målte også funksjonell kommunikasjon og/eller benevning av verb. Statistisk styrkeberegning viste at antallet deltakere var tilstrekkelig stort til å detektere klinisk relevante forskjeller for benevning av

substantiv og funksjonell kommunikasjon, men ikke for benevning av verb. Funksjonell kommunikasjon antas å ha stor betydning for deltakernes språkfunksjon i hverdagslivet, mens det er mer usikkert i hvilken grad bedret benevning av ord representerer en reell endring i personens språklige fungering. Fremtidige studier bør i større grad undersøke tDCS-effekter på funksjonell kommunikasjon og det er behov for nye studier for å få et sikkert kunnskapsgrunnlag om effekten av tDCS på benevning av verb. Benevning av verb krever en litt annen type språklig prosessering enn benevning av substantiv. Informasjon om hvordan tDCS påvirker benevning av både verb og substantiv kan derfor gi nyttig kunnskap om hvordan tDCS påvirker ulike typer språklig prosessering. Alle primærstudiene målte utfallsmål umiddelbart etter behandlingsperioden, mens fem av studiene også målte relevante utfallsmål etter en oppfølgingsperiode på 1-6 måneder. Effektene av tDCS var mer fremtredende etter oppfølgingsperioden sammenlignet med målingene ved behandlingsslutt. Dette er i tråd med observasjonene som ble gjort ved tDCS for depresjon og tyder på at effekten av tDCS øker over tid, også etter at tDCS-behandlingen er avsluttet. Hvorvidt effekten av tDCS vil vedvare, øke eller reduseres etter denne tiden vet man ikke. Nye studier med lengre oppfølgingsstid er derfor ønskelig.

tDCS for primær progressiv afasi

Bare to studier med til sammen 40 deltakere undersøkte effekten av tDCS for primær progressiv afasi. Statistisk styrkeberegning viste at antallet deltakere ikke var tilstrekkelig stort for å detektere klinisk relevante forskjeller. Nye studier som undersøker effekten av tDCS for primær progressiv afasi er derfor nødvendig.

Kan vi stole på kunnskapsgrunlaget?

Vi brukte GRADE-verktøyet til å vurdere tillit til resultatene.

Vi har middels og høy tillit til effektestimaterne for depresjon etter oppfølgingsperioden (tDCS vs sham-tDCS), og hovedsakelig middels tillit til effektestimaterne for språkfunksjon ved slagindusert afasi. Vi har generelt høyere tillit til effektestimaterne etter oppfølgingsperioden enn til effektestimaterne ved behandlingsslutt. Vi har lav tillit til effektestimaterne for frafall fra behandling, og vi har svært lav tillit til alle effektestimaterne for primær progressiv afasi. For sammenligningen av tDCS og antidepressiver har vi lav tillit til effektestimaterne for depresjon.

Den vanligste grunnen til at vi har nedgradert tillit til effektestimater var lav presisjon. For flere effektestimater var konfidensintervallene brede og inkluderte små og store effekter, eller ingen effekt og effekt. Dette betyr at vi er usikre på hvor sterk effekten av tDCS-behandling var, og om tDCS-behandling hadde effekt for enkelte utfallsmål. En årsak til lav presisjon kan være at forskjellige primærstudier fant ulik tDCS-effekt fordi de benyttet forskjellige behandlingsprotokoller. For eksempel kombinerte noen depresjonsstudier tDCS med antidepressiver mens andre gav tDCS alene, og noen studier av slagindusert afasi brukte anodal tDCS mens andre brukte katodal eller dual tDCS. Videre varierte antall tDCS-behandlinger, strømstyrke og behandlingsvarighet for både

studier av depresjon og slagindusert afasi. Vi utførte subgruppeanalyser for å undersøke om kombinasjonsterapi og monoterapi ga forskjellig effekt for depresjon, og om anodal, katodal og dual tDCS ga forskjellig effekt for slagindusert afasi. Subgruppeanalysene tydet på at disse faktorene hadde liten betydning, men vi kan ikke utelukke at variasjon i andre behandlingsparametere kan ha ført til heterogenitet i effektestimaterne. Det er mulig at effekten av tDCS-behandling kan forbedres ytterligere ved å optimalisere og standardisere behandlingsparametere. I afasistudiene ble tDCS-behandlingen kombinert med tradisjonell språktrening (med ett unntak), men vi har lite kunnskap om hvordan språktreningen foregikk i de enkelte studiene. I studiene som sammenligner tDCS med antidepressiver er bare tre typer antidepressiver brukt (sertralin, escitalopram og venlafaksin). Behandlingstidene på 4-7 uker er sannsynligvis for korte for at antidepressivene skal ha full effekt, og dosene som er brukt for sertralin er lavere enn det som er vanlig praksis i Norge. Samlet gir disse forholdene en begrenset overføringsverdi til klinisk praksis i Norge, og vi har nedgradert tillit til effektestimaterne som sammenligner tDCS med antidepressiver for manglende direkthet.

Effekten av tDCS ble sammenlignet med sham-tDCS for alle indikasjoner. Sham-tDCS innebærer at deltakere fikk plassert elektroder på samme sted og like lenge som ved aktiv tDCS, men at elektrodene bare tilførte strøm en kort periode (vanligvis bare 30 sekunder). I enkelte av primærstudiene ble deltakere bedt om å gjette om de fikk aktiv eller sham-tDCS, og disse undersøkelsene viste at deltakerne ikke var i stand til å avgjøre hvilken behandling de ble gitt (fullstendig blindet). Dette innebærer at forskjeller mellom behandlings- og kontrollgrupper kan tilskrives tDCS-behandling og at placebo-effekter kan utelukkes. Bare én studie (Mardani 2021) gav ikke kontrollgruppen sham-tDCS. Denne studien hadde derfor høy risiko for skjevheter på grunn av manglende blinding av deltakere og vi nedgraderte tilliten til effektestimaterne beregnet fra denne studien.

Flere av primærstudiene som sammenlignet tDCS med sham-tDCS for depresjon hadde høy samlet risiko for skjevheter, hovedsakelig fordi de hadde høy eller uklar risiko i domenet selektiv rapportering. Vi beregnet separate effektestimater for depresjonsskår med og uten studiene med høy risiko (sensitivitetsanalyse). Sensitivitetsanalyse tydet på at effektestimaterne var lite påvirket av primærstudiene med høy risiko for skjevheter og vi har derfor ikke nedgradert tilliten til disse effektestimaterne på grunn av risiko for systematiske skjevheter.

Begrensninger ved denne fullstendige metodevurderingen

Ettersom vi igangsatte dette arbeidet som en såkalt forenklet metodevurdering, har vi ikke utarbeidet og publisert en prosjektplan. Vi tok utgangspunkt i den opprinnelige bestillingen og tidlig identifiserte systematiske oversikter, og bestemte videre metodikk ut ifra det. Søket etter systematiske oversikter kan ikke kalles systematisk, men vi føler oss likevel nokså sikre på at vi har identifisert alle relevante randomiserte studier, særlig med tanke på de systematiske oppdaterings- og suppleringsøkene. Inklusjonskriteriene våre ble bestemt etter at vi hadde begynt å vurdere inklusjonen av de syste-

matiske oversiktene, men vi tok ingen beslutninger om inklusjon før de endelige kriteriene var avklart med de eksterne fagekspertene, som har fulgt prosjektgruppen tett hele veien for å sikre faglig relevans.

Videre har vi basert oss på data og vurderinger av risiko for skjevheter fra de to systematiske oversiktene Razza 2020 og Elsner 2019. Ettersom særlig vurderinger av risiko for skjevheter innebærer bruk av skjønn, kan det tenkes at vi ville gjort andre vurderinger enn forfatterne av de systematiske oversiktene. Men basert på metodebeskrivelsene i de to oversiktene har vi ingen grunn til å tro at vurderingene ikke er til å stole på.

Selv om denne metodevurderingen til en viss grad baserer seg på eksisterende oppsummert forskning, har vi gjort våre egne metaanalyser ved hjelp av standard statistiske metoder. Vi har også gjort grundige vurderinger av i hvilken grad kunnskapsgrunnlaget er til å stole på, ved hjelp av GRADE-tilnærmingen og med støtte av fagekspertene.

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Det har blitt publisert flere systematiske oversikter som sammenligner tDCS med sham-tDCS for depresjon, inkludert Razza 2020 som ble inkludert i vår oppsummering (11;16-18). Alle oversiktene konkluderer med at tDCS er fordelaktig sammenlignet med sham-tDCS, og effektestimaterne i oversiktene er sammenlignbare med dem vi har beregnet i vår metodevurdering. Moffa og kolleger innhentet resultatdata på enkeltpasient-nivå fra et lite antall randomiserte studier (9 stk) og kunne utforske potensielle faktorer som påvirket tDCS-effekt (16). Forfatterne fant at depresjonstype (unipolar vs bipolar depresjon) hadde liten betydning for tDCS-effekt, i tråd med subgruppeanalyser i vår oppsummering. Moffa og kolleger identifiserte heller ikke andre faktorer som påvirket tDCS-effekten. Razza og kollegaer publiserte en ny systematisk oversikt i 2021 som fokuserte på effekten av tDCS i en oppfølgingstid etter behandlingsperioden (17). Forfatterne fant at tDCS-effekten var større etter en oppfølgingstid enn ved behandlingsslutt. Dette er i tråd med våre resultater. Primærstudiene vi inkluderte i vår oppsummering hadde oppfølgingstider på 2-7 uker, og bare primærstudier med kontrollgrupper ble inkludert. Razza og kolleger inkluderte også to primærstudier med en oppfølgingstid på 6 måneder (11). Disse studiene hadde ikke kontrollgruppe i oppfølgingstiden, men tydet på at tDCS-effekten kan vare opptil 6 måneder.

Så langt vi kan se, har det ikke blitt publisert systematiske oversikter som sammenligner tDCS med antidepressiver for depresjon. Dette er en svært relevant sammenligning fordi mange depresjonspasienter behandles med antidepressiver, og fordi tDCS kan være et alternativ til antidepressiver. To store primærstudier har imidlertid sammenlignet tDCS med både sham-tDCS og antidepressiver (61;62). De to studiene ble inkludert i den systematiske oversikten Razza 2020, men sammenligningene med antidepressiver ble ikke benyttet i oversikten (11). tDCS-behandling hadde ikke større effekt enn antidepressiver for pasienter med moderat til alvorlig depresjon i de to primærstudiene. Dette er i samsvar med det vi fant ved å inkludere de to omtalte primærstudiene og to nyere primærstudier som ble identifisert i suppleringsøket.

Flere systematiske oversikter har sammenlignet tDCS med sham-tDCS for slagindusert afasi (12;50). En av disse er Cochrane-rapporten Elsner 2019 som ble inkludert i vår oppsummering (12). Elsner 2019 konkluderte med at tDCS forbedret benevning av substantiv, og at kunnskapsgrunnlaget var for tynt til å avgjøre hvorvidt tDCS også forbedret funksjonell kommunikasjon. Vår oppsummering fant i likhet med Elsner 2019 at tDCS forbedret benevning av substantiv, men vi fant også at tDCS forbedret funksjonell kommunikasjon. Dette er et viktig resultat fordi funksjonell kommunikasjon antas å ha stor betydning for hvor godt personer med gjennomgått hjerneslag kan klare seg i hverdagen. Grunnen til at vår oppsummering også gav informasjon om virkningen på funksjonell kommunikasjon, er at vi inkluderte fem nye primærstudier med til sammen 101 deltakere fra oppdateringssøket. Elsner og kolleger publiserte i 2020 en nettverksmetaanalyse som sammenlignet virkningen av anodal, katodal og dual tDCS (50). Nettverksmetaanalysen inkluderte flest primærstudier som brukte anodal tDCS, og bare anodal tDCS ble funnet å gi signifikant effekt for slagindusert afasi. Bare noen få primærstudier undersøkte effekten av katodal og dual tDCS, og dette er trolig årsaken til at signifikant effekt av disse tDCS-variantene ikke kunne påvises. Forfatterne fant ikke forskjellig effekt av anodal, katodal og dual tDCS, og dette er i tråd med subgruppeanalyser i vår oppsummering.

Systematiske oversikter om både tDCS for depresjon og tDCS for slagindusert afasi har konkludert med at tDCS-behandling tolereres godt, og at bivirkninger fra behandlingen er milde og forbigående (11;12;16-18;50). Dette er helt i tråd med funnene i vår oppsummering.

Det er publisert noen få systematiske oversikter om tDCS for primær progressiv afasi (19;20). Oversiktene har gjennomgående lav kvalitet og de inkluderer ikke andre randomiserte studier enn primærstudiene som ble inkludert i vår oppsummering. Det er behov for nye randomiserte studier for å undersøke effekten av tDCS for primær progressiv afasi.

Kostnadsvurdering

Vi gjorde en forenklet kostnadsvurdering for hva en behandlingsserie med tDCS vil koste hvis det skulle tilbys i poliklinikk eller hjemmebehandling for pasienter med depresjon og afasi. Kostnadsberegningene tok utgangspunkt i antatte behandlingsforløp for tDCS-behandling for pasienter med depresjon, og tDCS kombindert med individuell språktrening for pasienter med slagindusert afasi og primær progressiv afasi. Beregningene er basert på antakelser fra fagekspertene, litteratur og utvalgte leverandører av tDCS-utstyr, og anses som usikre. Vi har ikke vurdert forskjellige varianter av behandling som kan gis ved siden av tDCS, som gruppebasert terapi eller språktrening og videokonsultasjoner. Kostnaden ved tDCS *per se* er spesifisert, slik at det framgår hva tDCS kan koste i tillegg til eller i stedet for annen behandling.

Det er stor variasjon i hva leverandørene kan tilby av leasingavtaler for et tDCS-apparat, og hva de ulike avtalene inkluderer av service, opplæring, tilleggsutstyr og rabattavtaler. Prisene vil variere etter hvor mange tDCS-apparater det er behov for og antall pasienter som skal ha behandling, og ifølge fagekspertene er det rom for forhandling av priser. Prisene som er oppgitt i denne metodevurderingen tar utgangspunkt i de forutsetningene som ble lagt til grunn for antatt ressursbruk og behandlingstvolum (Tabell 12, 14 og 15).

Gjennomsnittskostnaden for ett års leasing med et tDCS-apparat (inkludert tilleggsutstyr) er i underkant av 50 000 kr, som utgjør en kostnad på ca 4100 kr per pasient (Tabell 11). Ved flere behandlingsserier hos en og samme pasient, vil kostnaden bli lavere da behovet for opplæring ikke vil være aktuelt, samt at tilleggsutstyr som svampeputer kan gjenbrukes. Leasingkostnaden vil være noe lavere i poliklinikk da vi har tatt høyde for at denne kostnaden fordeles på flere pasienter enn ved hjemmebehandling hvor kun en pasient kan benytte ett apparat per behandlingsserie.

Siden tDCS ikke er etablert som behandling i Norge, har det vært nødvendig å gjøre en del antakelser for hvordan et behandlingsforløp med tDCS vil se ut for pasienter med depresjon og afasi. Disse antakelsene er gjort i samråd med fagekspertene og leverandører, men er allikevel noe usikre, sånn at ressursbruk og kostnader kan ha blitt både overestimert og underestimert.

Opplæring av helsepersonell i bruk av tDCS ved poliklinikk er ikke tatt med som en kostnad i beregningene da vi kun valgte å forholde oss til kostnaden for selve tDCS-behandlingen. Dette kan undervurdere de totale behandlingstkostnadene.

Startsett med nødvendig utstyr som kabler, elektroder, hodesett er ikke inkludert som egen kostnad, siden to av leverandørene hadde dette som en del av leasingavtalen. Dette kan føre til undervurdering av kostnader. På en annen side, kan tilleggsutstyr i form av svampeputer gi en overvurdering av kostnader. Vi tok utgangspunkt i at alle pasienter må ha et eget sett med svampeputer på grunn av hygieniske årsaker, selv om disse kan vare opp til ett år, og kan brukes om igjen.

Det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter med depresjon som vil være aktuelle for tDCS-behandling. For pasienter med afasi, så kan tDCS være aktuelt for ca 1/3 av de som rammes av slagindusert afasi, det vil si ca 1000 pasienter årlig. For pasienter med primær proggressiv afasi har fagekspertene antydnet at tDCS kan være aktuelt for nesten alle siden afasi er en dominerende årsak til sosiale problemer og funksjonssvikt. Det er usikkert hvor mange personer med depresjon tDCS kan være aktuelt for.

Kostnadsvurderingen er utført i et helsetjenesteperspektiv i tråd med retningslinjene i Prioriteringsmeldingen (69). Et helsetjenesteperspektiv inkluderer kun kostnader til helsevesenet og ikke tapt arbeidstid eller sykemeldinger (produksjonstap). Det er allikevel viktig trekke frem at det i et samfunnsøkonomisk perspektiv, vil et tilbud med tDCS-behandling ved en poliklinikk kunne føre til tapt arbeidstid for pasient og eventuelt reisefølge, og ikke minst transportkostnader til og fra sykehus.

Resultatene betydning for praksis

tDCS ser ut til å være et trygt og virksomt behandlingsalternativ for personer med moderat til alvorlig depresjon eller slagindusert afasi. For depresjon kan behandlingen gis enten som et supplement til antidepressiver og samtaleterapi, eller alene. Noen pasienter opplever uakseptable bivirkninger ved bruk av antidepressiver, enten på grunn av interaksjoner med andre medisiner eller på grunn av farmakogenetiske egenskaper. tDCS kan være et virksomt alternativ for pasienter som ikke kan eller ikke ønsker å bruke antidepressiver. tDCS-behandling utelukker heller ikke bruk av annen konvensjonell behandling. Både primærstudier som kombinerer tDCS med antidepressiver og primærstudier som gav tDCS alene ble inkludert i denne metodevurderingen, og subgruppeanalyse gav ikke grunnlag for å hevde at effekten av tDCS var forskjellig avhengig av om tDCS ble gitt som monoterapi eller kombinasjonsterapi. Det må likevel påpekes at tDCS ikke er utprøvd i kombinasjon med alle typer antidepressiver. Vi har heller ikke funnet randomiserte studier som sammenligner tDCS-behandling med samtaleterapi. Nesten alle studiene om tDCS for slagindusert afasi kombinerte tDCS med språktrening, og vi vet derfor lite om hvordan tDCS-behandling alene vil påvirke denne pasientgruppen. tDCS bør dermed gis som et tillegg til konvensjonell språktrening for pasienter med slagindusert afasi, og vil sannsynligvis forbedre effekten man ellers ville fått med den konvensjonelle behandlingen. Kunnskapsgrunnlaget i denne metodevurderingen gir ikke grunnlag for å anbefale tDCS-behandling i stedet for konvensjonell språktrening.

tDCS-behandling kan gis i poliklinikk eller som hjemmebehandling, slik at behandlingskostnadene kan holdes relativt lave. For pasienter med tilbakevendende depresjoner, eller bipolar lidelse og god sykdomsinnsikt kan tDCS muliggjøre behandling av ny depressiv episode uten at helsevesenet nødvendigvis blir involvert og med mulighet til å redusere sykefravær. Det eneste som kreves er selve tDCS-apparatet og en god stol i et egnet rom, slik at pasienten kan sitte komfortabelt og uforstyrret når behandlingen gjennomføres. I denne metodevurderingen har vi ikke sammenliknet effekten av tDCS-hjemmebehandling med poliklinisk behandling, men det er ingenting som tilsier at effekten av tDCS vil være annerledes ved hjemmebehandling enn ved poliklinisk behandling, forutsatt at behandlingen gjennomføres på riktig måte. Ved hjemmebehandling er det viktig at pasienten, og eventuelt pårørende, lærer å bruke tDCS-apparatet riktig. Det er spesielt viktig at pasienten forstår hvor og hvordan elektrodene skal plasseres og hvilke innstillinger som skal brukes på tDCS-apparatet. Det er viktig å identifisere mulige risikofaktorer for feilbruk og uønskete hendelser i forbindelse med hjemmebehandling, og hvilke grupper som har best forutsetninger for å administrere behandlingen hjemme.

Kunnskapsgrunnlaget gir oss ingen holdepunkter for å tro at tDCS kan ha alvorlige bivirkninger eller føre til uønskete hendelser. For at behandlingen skal være trygg er det likevel viktig at man ikke gir mer og/eller sterkere tDCS-behandling enn det som er utprøvd og dokumentert. I primærstudiene som er inkludert i denne metodevurderingen ble tDCS-behandling gitt én gang per dag, fem dager i uken, og i perioder opptil fire uker. Videre varte de fleste behandlingene 20-30 minutter og brukte en strømstyrke på

1-2 mA. Disse innstillingene er godt innenfor anbefalingene som ble gitt i en omfattende oppsummering av sikkerhet ved tDCS som ble publisert av et bredt panel av forskere i 2016 (79). I denne oppsummeringen konkluderte forfatterne med at behandlingstider ≤ 40 minutter og strømstyrker ≤ 4 mA er trygt. tDCS-apparatene som ble benyttet i primærstudiene i vår metodevurdering er konstruert for å gi forskere/brukere mulighet til å velge innstillinger for tDCS-behandlingen, og det er mulig å velge lengre behandlingstid og større strømstyrker enn det som er utprøvd og dokumentert. Dersom tDCS skal brukes som hjemmebehandling bør enklere tDCS-apparater med begrenset mulighet for å velge innstillinger vurderes.

Fra et pasientperspektiv er det lite å tape på å prøve tDCS-behandling. For å finne ut om tDCS er effektivt for den enkelte pasient er det likevel en forutsetning at pasienten er motivert for å fullføre en hel behandlingsserie. For pasienten vil det hovedsakelig være tid (som brukes for å administrere tDCS-behandlingen) som går tapt dersom behandlingen ikke skulle gi ønsket effekt.

Konklusjon

tDCS-behandling reduserer sannsynligvis depresjonssymptomer for pasienter med moderat til alvorlig depresjon. Effekten av tDCS ser ikke ut til å være sterkere enn effekten av antidepressiver.

tDCS-behandling bedrer sannsynligvis språkfunksjon for pasienter med slagindusert afasi når behandlingen gis i tillegg til språktrening.

For både depresjon og slagindusert afasi ser det ut til at effekten av tDCS øker etter behandlingsslutt. Det er behov for nye studier med lengre oppfølgingstid for å avgjøre om tDCS-effekter vedvarer, øker eller reduseres utover de oppfølgingsperioder som allerede er studert.

tDCS øker ikke frafall fra behandling og alvorlige bivirkninger, men milde forbigående bivirkninger som prikking, rødhet og kløe i huden der elektrodene ble plassert ble rapportert i majoriteten av de inkluderte studiene.

Kunnskapsgrunnlaget for effekten av tDCS for primær progressiv afasi er svært usikkert. Det er behov for nye randomiserte studier som undersøker effekten av tDCS for primær progressiv afasi.

Basert på det eksisterende datagrunnlaget er det ikke mulig å beregne hvorvidt tDCS er kostnadseffektivt, men vi har beregnet anslagsvise kostnader basert på noen gitte antakelser. Personellkostnader er de store kostnadsdriverne, slik at hjemmebehandling vil være rimeligere enn poliklinisk behandling. Det er behov for studier som evaluerer kostnader og livskvalitet ved tDCS i behandling av pasienter med depresjon, slagindusert afasi og primær progressiv afasi.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primærog spesialisthelsetjenesten
Helsedirektoratet: 2009. IS1561 Tilgjengelig fra:
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf/>
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
3. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1000-6.
4. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje om bruk av elektrokonvulsiv behandling - ECT 2017. IS-2629 Tilgjengelig fra:
[https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/elektrokonvulsiv-behandling-ect/Elektrokonvulsiv%20behandling%20\(ECT\)%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/elektrokonvulsiv-behandling-ect/Elektrokonvulsiv%20behandling%20(ECT)%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/)
5. Nasjonalt sekretariat for Norsk hjerneslagregister. Årsrapport for 2020. Med plan for forbedringstiltak 2021. Tilgjengelig fra:
<https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-06/Hjerneslagregisteret%20%C3%85rsrapport%202020.pdf>
6. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vazquez Rodriguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016;86(18):1736-43.
7. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:633-9.
8. Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci* 2011;29(6):463-92.
9. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007;61(2):198-209.
10. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Sposta S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):451-3.
11. Razza LB, Palumbo P, Moffa AH, Carvalho AF, Solmi M, Loo CK, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depress Anxiety* 2020;37(7):594-608.
12. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;5:CD009760.
13. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(8):1133-45.

14. Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol* 2017;128(10):2070-7.
15. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* 2009;2(4):241-5.
16. Moffa AH, Martin D, Alonzo A, Bennabi D, Blumberger DM, Bensenor IM, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;99:109836.
17. Razza LB, De Smet S, Moffa A, Sudbrack-Oliveira P, Vanderhasselt MA, Brunoni AR. Follow-up effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research* 2021;302:114024.
18. Zhang R, Lam Charlene LM, Peng X, Zhang D, Zhang C, Huang R, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation for treating depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021;126:481-90.
19. Byeon H. Meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation on naming of elderly with primary progressive aphasia. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3).
20. Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation (tDCS or TMS) Paired with Language Therapy in the Treatment of Primary Progressive Aphasia: An Exploratory Meta-Analysis. *Brain Sci* 2020;10(9).
21. Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;108:498-525.
22. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2018/slik-oppsummerer-vi-forskning-2018v2-endret-2021.pdf>
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
24. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. EPPI-Centre Software. London: Social Science Research Unit, UCL Institute of Education; 2010.
25. Covidence systematic review software [software]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation. Tilgjengelig fra: <https://www.covidence.org/>
26. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
27. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
28. Schunemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD, red. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; [oppdatert Oktober 2013; lest April 2020]. Tilgjengelig fra: <https://gradepro.org/guidelinedevelopment.org/handbook>.
29. GRADEpro Guideline Development Tool. McMaster University and Evidence Prime Inc. Tilgjengelig fra: www.gradepro.org
30. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
31. Buchanan DM, Bogdanowicz T, Khanna N, Lockman-Dufour G, Robaey P, D'Angiulli A. Systematic Review on the Safety and Tolerability of Transcranial

- Direct Current Stimulation in Children and Adolescents. *Brain sciences* 2021;11(2).
32. Zhang R, Lam CLM, Peng X, Zhang D, Zhang C, Huang R, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation for treating depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126:481-90.
 33. Zugliani MM, Fidry M, Steffen RE, Lan K, Brietzke E, Milev R, et al. Clinical effectiveness of non-TMS neurostimulation in depression: Clinical trials from 2010 to 2020. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;110:110287.
 34. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2020.
 35. Ciullo V, Spalletta G, Caltagirone C, Banaj N, Vecchio D, Piras F, et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future Directions. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 2020;27(3):1073858420936167.
 36. Razza LB, Afonso Dos Santos L, Borrione L, Bellini H, Branco LC, Cretaz E, et al. Appraising the effectiveness of electrical and magnetic brain stimulation techniques in acute major depressive episodes: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Braz J Psychiatry* 2020.
 37. Wang Y. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry research* 2019;276:186-90.
 38. Borrione L, Moffa AH, Martin D, Loo CK, Brunoni AR. Transcranial Direct Current Stimulation in the Acute Depressive Episode: A Systematic Review of Current Knowledge. *J ECT* 2018;34(3):153-63.
 39. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlmann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;364:l1079.
 40. Martin DM, Moffa A, Nikolin S, Bennabi D, Brunoni AR, Flannery W, et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:137-45.
 41. Nikolin S, Huggins C, Martin D, Alonzo A, Loo CK. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Brain Stimul* 2018;11(2):278-88.
 42. Yokoi Y, Narita Z, Sumiyoshi T. Transcranial Direct Current Stimulation in Depression and Psychosis: A Systematic Review. *Clin EEG Neurosci* 2018;49(2):93-102.
 43. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Galvez V, Loo CK. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS): A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2017;10(2):260-2.
 44. Donde C, Amad A, Nieto I, Brunoni AR, Neufeld NH, Bellivier F, et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:123-31.
 45. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016;208(6):522-31.
 46. Kekic M, Boysen E, Campbell IC, Schmidt U. A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 2016;74:70-86.

47. Shiozawa P, Fregni F, Bensenor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(9):1443-52.
48. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42(9):1791-800.
49. Cheng W, Li Y, Cheng B, Chen Y, Chen Z, Cui L, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the right hemisphere on naming ability in patients with poststroke aphasia: A meta-analysis. *J Neurolinguist* 2021;58.
50. Elsner B, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neuroeng Rehabil* 2020;17(1):88.
51. Biou E, Cassouduesalle H, Cogne M, Sibon I, Gabory I, Dehail P, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: a systematic review. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2019;62(2):104-21.
52. Zhou Q, Yu C, Yu H, Zhang Y, Liu Z, Hu Z, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Med* 2020;70:17-26.
53. Bares M, Brunovsky M, Stopkova P, Hejzlar M, Novak T. Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) Versus Venlafaxine ER In The Treatment Of Depression: A Randomized, Double-Blind, Single-Center Study With Open-Label, Follow-Up. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:3003-14.
54. Park S, Choi WJ, Kim S, Kim B, Son SJ, Roh D, et al. Effects of transcranial direct current stimulation using miniaturized devices vs sertraline for depression in Korea: A 6 week, multicenter, randomized, double blind, active-controlled study. *J Psychiatr Res* 2020;127:42-7.
55. Cherney LR, Babbitt EM, Wang X, Pitts LL. Extended fMRI-Guided Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Perilesional Areas in Post-Stroke Aphasia: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Brain Sci* 2021;11(3).
56. Feil S, Eisenhut P, Strakeljahn F, Muller S, Nauer C, Bansi J, et al. Left Shifting of Language Related Activity Induced by Bihemispheric tDCS in Postacute Aphasia Following Stroke. *Front Neurosci* 2019;13:295.
57. Sebastian R, Kim JH, Brenowitz R, Tippett DC, Desmond JE, Celnik PA, et al. Cerebellar neuromodulation improves naming in post-stroke aphasia. *Brain Commun* 2020;2(2):fcaa179.
58. Soliman RK, Tax CMW, Abo-Elfetoh N, Karim AA, Youssef A, Kamal D, et al. Effects of tDCS on Language Recovery in Post-Stroke Aphasia: A Pilot Study Investigating Clinical Parameters and White Matter Change with Diffusion Imaging. *Brain Sci* 2021;11(10).
59. Zhao Q, Wang J, Li Z, Song L, Li X. Effect of Anodic Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Speech Language Therapy on Nonfluent Poststroke Aphasia. *Neuromodulation* 2021;24(5):923-9.
60. Mardani P, Zolghadriha A, Dadashi M, Javdani H, Mousavi SE. Effect of medication therapy combined with transcranial direct current stimulation on depression and response inhibition of patients with bipolar disorder type I: a clinical trial. *BMC Psychiatry* 2021;21(1):579.
61. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70(4):383-91.
62. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriero L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 2017;376(26):2523-33.

63. Kurfess CB, U.; Grotzbach, H. Effects of transcranial direct current stimulation on naming abilities and spontaneous speech of aphasic patients. *Neurologie und rehabilitation* 2020;26(2):11.
64. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, et al. Treatment of primary progressive aphasia by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimers Dis* 2014;39(4):799-808.
65. Ficek BN, Wang Z, Zhao Y, Webster KT, Desmond JE, Hillis AE, et al. The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia. *Neuroimage Clin* 2018;19:703-15.
66. Fenner AS, Webster KT, Ficek BN, Frangakis CE, Tsapkini K. Written Verb Naming Improves After tDCS Over the Left IFG in Primary Progressive Aphasia. *Front Psychol* 2019;10:1396.
67. Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE. Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: Preliminary results and challenges. *Aphasiology* 2014;28(8-9):1112-30.
68. Tsapkini K, Webster KT, Ficek BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, et al. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:461-72.
69. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering (Meld. St. 34). 2015-2016. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143cc66af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>
70. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2021 (ISF-regelverket). 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrtfinansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISFregelverket%202021.pdf>
71. Le BA, Angelo; Bull, Michael; Kabourakis, Michael; Martin, Donel; Loo, Colleen. A Clinical Case Series of Acute and Maintenance Home Administered "Transcranial Direct Current Stimulation in Treatment-Resistant Depression. *The Journal of ECT* 2021.
72. Statistisk sentralbyrå. Statistisk sentralbyrå. Lønn. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/arbeid-og-lonn/loenn-og-arbeidskraftkostnader/statistikk/loenn>
73. Den Norske Legeforening. Normaltariffen. 2021. Tilgjengelig fra: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/book/Fastlegetariffen-2021/m-618>
74. Helsedirektoratet. Hjerneslag. Nasjonal faglig retningslinje. 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag/behandlingskjeden-ved-hjerneslag>
75. Felleskatalogen AS. Felleskatalogen. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/>
76. Norsk Psykologforening. Takstrundskrivet 2021. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.psykologforeningen.no/medlem/loenn-og-arbeidsvilkaar/for-privatpraktiserende/takstrundskrivet-2021>
77. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016;85(5):270-88.
78. Sauvaget A, Lagalice L, Schirr-Bonnans S, Volteau C, Pere M, Dert C, et al. Cost-utility analysis of transcranial direct current stimulation (tDCS) in non-treatment-resistant depression: the DISCO randomised controlled study protocol. *BMJ Open* 2020;10(1):e033376.
79. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 2016;9(5):641-61.

80. Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24(3):111-8.
81. Doesborgh SJ, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, van Harskamp F, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35(1):141-6.
82. Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WM, Heijenbrok-Kal MH, Ribbers GM. Transcranial direct current stimulation in post-stroke sub-acute aphasia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:380.
83. Gilmore N, Dwyer M, Kiran S. Benchmarks of Significant Change After Aphasia Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100(6):1131-9 e87.

Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategier

Søk 1: Livskvalitet og helseøkonomi

Publiseringsår 2010-2021

Dato: 2021.10.10

Database	Treff
CRD NHS EED (Centre for Reviews and Dissemination; NHS Economic Evaluation Database)*	1
Embase (Ovid)**	1341
Ovid MEDLINE **	673
APA PsycInfo**	556
Scopus	16
Epistemonikos	10
Google scholar	0
Totalt importert til EndNote	2597
<i>Totalt uten dubletter</i>	<i>1690</i>

*CRD NHS EED er søkbar, men ikke oppdatert etter mars 2015

**Søkefilter for Livskvalitet og helseøkonomi er sensitivt, det er sammensatt av to filtre for å identifisere så mange relevante publikasjoner som mulig.

Søk 2: Oppdateringssøk: Primærstudier

Publiseringsår 2019-2021

Dato: 2021.10.21

Database	Treff
Cochrane Library: CENTRAL Register of Controlled Trials	956
Embase (Ovid) ***	359
Ovid MEDLINE***	227
Epistemonikos	2
APA PsycInfo***	88
MAG (Microsoft Academic Graph)	932
Totalt importert til EndNote	1468
<i>Totalt uten dubletter</i>	<i>805</i>
Pågående studier	
ClinicalTrials.gov	26
WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)	40

***Søkefilter for randomiserte kontrollerte studier: Ovids filter "therapy (best balance of sensitivity and specificity)".

Søk 3: Suppleringsøk - Transkraniell likestrømsstimulering og Antidepressiver
Publiseringsår: 2000-2021

Dato: 2021-12-13

Database	Treff
Cochrane CENTRAL	333
Ovid MEDLINE*	561
Embase (Ovid)**	1348
Totalt	2242
<i>Totalt, uten dubletter</i>	1474

*Studiefilter Box 3.c, Cochrane handbook

**Studiefilter Box 3.e., Cochrane handbook, begge filtre [tilgjengelig her](#)

Søkestrategier

Søk 1 og 2: Livskvalitet og helseøkonomi; primærstudier

Publiseringsår:

- Livskvalitet, helseøkonomi: 2010-2021
- Primærstudier: 2019-2021

Database: Embase 1974 to 2021 October 25

# Searches	Results
1 Depression/	399550
2 postnatal depression/ or major depression/ or treatment resistant depression/ or dysthymia/ or cyclothymia/	84053
3 Mood disorder/	46389
4 depression*.ti,ab,kw,hw.	742116
5 ((depressive adj2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syndrome*)) or bipolar disorder* or melancholia).ti,ab,kw,hw.	134188
6 (((dysthymic or cyclothymic) adj2 disorder*) or ((affective or mood) adj2 (disor- der* or disturbance*)) or affective illness).ti,ab,kw,hw.	82824
7 (depressive adj2 (disease* or illness* or state* or symptom*)).ti,ab,kw,hw.	86939
8 or/1-7	822143
9 aphasia/ or anomia/ or ataxic aphasia/ or conduction aphasia/ or cortical sen- sory aphasia/ or landau kleffner syndrome/ or primary progressive aphasia/ or progressive nonfluent aphasia/ or cortical sensory aphasia/	30607
10 language disability/ or agraphia/ or alexia/ or aphasia/ or auditory processing disorder/ or developmental language disorder/ or dysgraphia/ or dyslexia/ or dysphasia/ or mutism/	57023
11 Speech Disorder/ or "speech and language rehabilitation"/	25430
12 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic or logagnosia or logamnesia or lo- gasthenia or word deafness or Landau Kleffner Syndrome or Dejerine-Licht- heim Phenomenon or Lichtheim's Sign).ti,ab,kw,hw.	38932
13 ((speech or language or linguistic) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dys- function* or pathol)).ti,ab,kw,hw.	50353
14 ((speech or language or linguistic) adj5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention*)).ti,ab,kw,hw.	34867
15 or/9-14	126394
16 Transcranial Direct Current Stimulation/	8487
17 ((Repetitive Transcranial Electrical or Transcranial Alternating Current or Tran- scranial Electrical or Anodal or Transcranial Alternating Current or Transcranial Random Noise or Cathodal) adj2 Stimulation).ti,ab,kw.	3135
18 Electric Stimulation Therapy/	1832
19 Electric Stimulation/	64610
20 electrostimulation therapy/ or nerve stimulation/ or electrostimulation/	114663
21 ("electrostimulation therapy" or "nerve stimulation" or electrostimula- tion).ti,ab,kw,hw.	141944
22 ((transcranial or trans-cranial) adj5 DC adj5 stimulation).ti,ab,kw,hw.	72

23	((transcranial or trans-cranial) adj5 electric* adj5 stimulation).ti,ab,kw,hw.	1973
24	(transcranial adj5 electric* adj5 stimulation).ti,ab,kw,hw.	1964
25	(tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode\$ or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal).ti,ab,kw,hw.	256830
26	or/16-25	381668
27	8 and 26	12999
28	15 and 26	2338
29	(comment or editorial or letter or news).pt. or (scoping review or narrative review).ti,ab,kw,hw.	1929538
30	"cost utility analysis"/ or "cost effectiveness analysis"/ or "quality of life"/ or quality adjusted life year/	681052
31	(cost-utility or cost-effectiveness or quality-of-life or "health related quality of life" or HRQL).ti,ab,kw.	583080
32	(Cost adj effectiveness).ti.	34741
33	Costs.ab. and controlled study/ and cost.hw. and (effectiveness.hw. or randomized controlled trial/)	20420
34	Health Economics/ or Economic Evaluation/ or "Cost Effectiveness Analysis"/ or "Cost Utility Analysis"/ or (health economic* or economic evaluation*).mp. or (cost adj (effectiveness or utility or utilities)).mp. or (cea or cua).mp.	280138
35	((quality adj2 wellbeing) or qwb or (disability adjusted life or daly*) or disbenefit* or (discrete choice or Dce*) or (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d) or (health* year* equivalent* or hye or hyes) or (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol) or (hui or hui1 or hui2 or hui3) or preference elicit* or (preference-based measure* or generic measure* or gpbm*) or (quality adjusted life or qaly* or qald* or qale* or qtime*) or (sf6 or sf 6 or short form 6 or short-form 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six) or (sf6D or sf 6D or short form 6D or shortform 6D or sf six D or sfsixD or shortform six D or short form six D) or (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve) or (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty) or (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six) or (standard gamble* or SG) or (time trade off or time tradeoff or tto) or (utilit* or disutili* or hsuv*).mp.	492663
36	"Quality of Life"/ or Quality Adjusted Life Year/ or qali*.mp. or ((quality* or adjusted) adj3 life).mp. or (15D or 15-dimensional).mp. or (visual analogue scale or VAS).mp.	780227
37	or/30-36 [Helseøk/Livskval.-filter]	1357299
38	37 not 29	1295237
39	27 and 38	1483
40	28 and 38	198
41	limit 39 to yr="2010 -Current"	1188
42	limit 40 to yr="2010 -Current"	159
43	Nonhuman/	6697067
44	limit 27 to ("therapy (maximizes specificity)" and yr="2019-Current")	314
45	44 not 43	299
46	limit 28 to ("therapy (maximizes specificity)" and yr="2019-Current")	63
47	46 not 43	63
48	limit 27 to (yr="2019 -Current" and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)")	575
49	limit 28 to (yr="2019 -Current" and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)")	106
50	48 not 43	526
51	49 not 43	100

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to October 25, 2021

# Searches	Results
1 Depression/	133247
2 Mood disorders/ or depressive disorder/ or depression, postpartum/ or depressive disorder, major/ or depressive disorder, treatment-resistant/ or dysthymic disorder/	126791
3 (depression* or depressed).ti,ab,kw,kf.	437110
4 ((depressive adj2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syndrome*)) or bipolar disorder* or melancholia).ti,ab,kw,kf.	78544
5 (((dysthymic or cyclothymic) adj2 disorder*) or ((affective or mood) adj2 (disorder* or disturbance*)) or affective illness).ti,ab,kw,kf.	42487
6 (depressive adj2 (disease* or illness* or state* or symptom*)).ti,ab,kw,kf.	67004
7 or/1-6	556263
8 Aphasia/ or Aphasia, Broca/ or Aphasia, Conduction/ or Aphasia, Primary Progressive/ or Primary Progressive Nonfluent Aphasia/ or Aphasia, Wernicke/	12428
9 Language Disorders/ or Agraphia/ or Anomia/ or Dyslexia/	16087
10 Speech Disorders/ or Speech-Language Pathology/	14494
11 "Rehabilitation of Speech and Language Disorders"/ or Language Disorders/ or Language Therapy/	8267
12 (aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic).ti,ab,kw,kf.	18053
13 ((speech or language or linguistic) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction* or pathol*)).ti,ab,kw,kf.	28673
14 ((speech or language or linguistic) adj5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention*)).ti,ab,kw,kf.	16230
15 or/8-14	75180
16 Transcranial Direct Current Stimulation/	3559
17 ((Repetitive Transcranial Electrical or Transcranial Alternating Current or Transcranial Electrical or Anodal or Transcranial Alternating Current or Transcranial Random Noise or Cathodal) adj2 Stimulation).ti,ab,kw,kf	88873
18 Electric Stimulation Therapy/	21290
19 Electric Stimulation/	115058
20 Electrodes/ and (stimulation adj4 therapy).ti,ab,kw,kf.	50
21 ("electrostimulation therapy" or "nerve stimulation" or electrostimulation).ti,ab,kw,kf.	26728
22 (direct current adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	5763
23 ((transcranial or trans-cranial) adj5 DC adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	54
24 ((transcranial or trans-cranial) adj5 electric* adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	1302
25 ((tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or (electrode? or anode? or anodal or cathode? or cathodal)) adj4 stimulation).ti,ab,kw,kf.	9645
26 or/16-25	200858
27 7 and 26	12785
28 15 and 26	1219
29 (eq5d or eq-5d or euroqol or euro qol or euroqol-eq-5d or eq-5d-euroqol or eq-5d-3L or eq-5d-5L).mp. [Filter Livskvalitet og Helseøk. (satt sammen av to filtre)]	13374
30 Cost-Benefit Analysis/	86821
31 (cost adj2 (analys* or minim*)).tw.	35725
32 Economics, Medical/	9162
33 technology assessment?.tw.	7282
34 (15D or HRQoL or health-related quality of life instrument).mp.	20974
35 Health Economics/ or Economic Evaluation/ or "Cost Effectiveness Analysis"/ or "Cost Utility Analysis"/ or (health economic* or economic evaluation*).mp. or (cost adj (effectiveness or utility or utilities)).mp. or (cea or cua).mp.	154873

36 ((quality adj2 wellbeing) or qwb or (disability adjusted life or daly*) or disbenefit* or (discrete choice or Dce*) or (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d) or (health* year* equivalent* or hye or hyes) or (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol) or (hui or hui1 or hui2 or hui3) or preference elicitor* or (preference-based measure* or generic measure* or gpbm*) or (quality adjusted life or qaly* or qald* or qale* or qtime*) or (sf6 or sf 6 or short form 6 or short-form 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six) or (sf6D or sf 6D or short form 6D or shortform 6D or sf six D or sfsixD or shortform six D or short form six D) or (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve) or (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty) or (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six) or (standard gamble* or SG) or (time trade off or time tradeoff or tto) or (utilit* or disutili* or hsuv*)).mp.	331236
37 "Quality of Life"/ or Quality Adjusted Life Year/ or qali*.mp. or ((quality* or adjusted) adj3 life).mp. or (15D or 15-dimensional).mp. or (visual analogue scale or VAS).mp.	459515
38 or/29-37 [Helseøk/Livskval.-filter]	860126
39 27 and 38	934
40 28 and 38	83
41 limit 39 to yr="2010 -Current"	675
42 limit 40 to yr="2010 -Current"	66
43 exp Animals/	24693999
44 Humans/	4900813
45 43 not (43 and 44)	
46 limit 27 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	195
47 46 not 45	194
48 limit 28 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	27
49 47 not 45	27

Database: APA PsycInfo 1806 to October Week 3 2021

#	Searches	Results
1	Depression/	26231
2	Analectic Depression/ or Dysthymic Disorder/ or Endogenous Depression/ or Late Life Depression/ or Postpartum Depression/ or Reactive Depression/ or Recurrent Depression/ or Treatment Resistant Depression/	12474
3	depression*.ti,ab,hw,id.	291664
4	((depressive adj2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syndrome* or illness* or state* or symptom*)) or bipolar disorder* or melancholia).ti,ab,hw,id.	126003
5	((((dysthymic or cyclothymic) adj2 disorder*) or ((affective or mood) adj2 (disorder* or disturbance*)) or affective illness).ti,ab,hw,id.	45012
6	or/1-5	348406
7	Aphasia/ or Aphasia, Broca/ or Aphasia, Conduction/ or Aphasia, Primary Progressive/ or Primary Progressive Nonfluent Aphasia/ or Aphasia, Wernicke/	10248
8	Language Disorders/ or Agraphia/ or Anomia/ or Dyslexia/	14467
9	Speech Disorders/ or Speech-Language Pathology/	5823
10	"Rehabilitation of Speech and Language Disorders"/ or Language Disorders/ or Language Therapy/	7763
11	(aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic).ti,ab,hw,id.	16044
12	((speech or language or linguistic) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction* or pathol*)).ti,ab,hw,id.	35290
13	((speech or language or linguistic) adj5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention*)).ti,ab,hw,id.	20494

14	or/7-13	65957
15	Transcranial Direct Current Stimulation/	2522
16	((Repetitive Transcranial Electrical or Transcranial Alternating Current or Transcranial Electrical or Anodal or Transcranial Alternating Current or Transcranial Random Noise or Cathodal) adj2 Stimulation).ti,ab,hw,id.	1195
17	Electrical brain stimulation/	5682
18	Electrical Stimulation/	5668
19	Electrodes/ and (stimulation adj4 therapy).ti,ab,hw,id.	11
20	("electrostimulation therapy" or "nerve stimulation" or electrostimulation).ti,ab,hw,id.	3370
21	((transcranial or trans-cranial) adj5 direct current adj5 stimulation).ti,ab,hw,id.	3443
22	((transcranial or trans-cranial) adj5 DC adj5 stimulation).ti,ab,hw,id.	48
23	((transcranial or trans-cranial) adj5 electric* adj5 stimulation).ti,ab,hw,id.	434
24	((transcranial or trans-cranial or electrical or anodal or random noise or cathodal or brain) adj2 stimulation).ti,ab,hw,id.	37237
25	(tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS or electrode\$ or anode or anodes or anodal or cathode or cathodes or cathodal).ti,ab,hw,id.	22666
26	or/15-25	54260
27	6 and 26	5605
28	14 and 26	735
29	(eq5d or eq-5d or euroqol or euro qol or euroqol-eq-5d or eq-5d-euroqol or eq-5d-3L or eq-5d-5L).ti,ab,hw,id.	2550
30	(quality adjusted life or quality-adjust-life).ti,ab,hw,id.	1530
31	(qaly* or qald* or qale* or qtime* or qali*).ti,ab,hw,id.	1335
32	(15D or HRQoL or health-related quality of life instrument).ti,ab,hw,id.	5513
33	Health Economics/ or Economic Evaluation/ or "Cost Effectiveness Analysis"/ or "Cost Utility Analysis"/ or (health economic* or economic evaluation*).ti,ab. or (cost adj (effectiveness or utility or utilities)).ti,ab. or (cea or cua).ti,ab.	11920
34	((quality adj2 wellbeing) or qwbi or (disability adjusted life or daly*) or disbenefit* or (discrete choice or Dce*) or (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d) or (health* year* equivalent* or hye or hyes) or (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol) or (hui or hui1 or hui2 or hui3) or preference elicited* or (preference-based measure* or generic measure* or gpbm*) or (quality adjusted life or qaly* or qald* or qale* or qtime*) or (sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six) or (sf6D or sf 6D or short form 6D or shortform 6D or sf six D or sfsixD or shortform six D or short form six D) or (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve) or (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty) or (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six) or (standard gamble* or SG) or (time trade off or time tradeoff or tto) or (utilit* or disutili* or hsubv*).mp.	90488
35	"Quality of Life"/ or Quality Adjusted Life Year/ or qali*.mp. or ((quality* or adjusted) adj3 life).mp. or (15D or 15-dimensional).mp. or (visual analogue scale or VAS).mp.	105618
36	or/29-35 [Filter: Livskval. & Helseøk]	187295
37	27 and 36	513
38	28 and 36	43
39	limit 27 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	75
40	limit 28 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	13

Database: CRD NHS EED (Livskvalitet og Helseøkonomi)

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Transcranial Direct Current Stimulation EXPLODE ALL TREES	3
2	(Transcranial Direct Current Stimulation)	24

3	(((transcranial or trans-cranial or electrical or anodal or random noise or cathodal or brain) NEAR2 stimulation))	583
4	#1 OR #2 OR #3	583
5	MeSH DESCRIPTOR Depression EXPLODE ALL TREES	639
6	(((depressive NEAR2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syndrome*)) or bipolar disorder* or melancholia or depression))	3103
7	(((dysthymic or cyclothymic) NEAR2 disorder*) or ((affective or mood) NEAR2 (disorder* or disturbance*)) or affective illness))	357
8	((depressive adj2 (disease* or illness* or state* or symptom*)))	361
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	3207
10	#4 AND #9	104
11	MeSH DESCRIPTOR Aphasia EXPLODE ALL TREES	26
12	MeSH DESCRIPTOR Language Disorders EXPLODE ALL TREES	103
13	MeSH DESCRIPTOR Speech Disorders EXPLODE ALL TREES	70
14	((aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic))	46
15	(((speech or language or linguistic) NEAR5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction* or pathol*)))	148
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	198
17	#4 AND #16	7
18	(#10) IN NHSEED FROM 2010 TO 2021	1
19	(#17) IN NHSEED FROM 2010 TO 2021	0

Database: Scopus

Søk: Depression:

(TITLE-ABS-KEY ((transcranial AND direct AND current AND stimulation OR tdcS OR trans-cranial AND direct AND current AND stimulation)) AND TITLE-ABS-KEY (cost AND effectiveness OR cost AND utility OR quality AND of AND life) AND TITLE-ABS-KEY (depression OR depressive OR depressed))

Søk: Aphasia:

(TITLE-ABS-KEY ((transcranial AND direct AND current AND stimulation OR tdcS OR trans-cranial AND direct AND current AND stimulation)) AND TITLE-ABS-KEY ((cost AND effectiveness OR cost AND utility OR quality AND of AND life)) AND TITLE-ABS-KEY ((aphasia OR dysphasia OR anomia OR anomic)))

Database: Epistemonikos

Søk (uten avgrensning til depresjon/afasi):

Title/abstract: "Transcranial Direct Current Stimulation" OR "trans-cranial direct current stimulation" OR "transcranial direct stimulation" AND Title/abstract: "health economic*" OR "economic evaluation*" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "quality of life" OR "Quality Adjusted Life Year" OR "15D" OR "15-dimensional" OR "visual analogue scale" OR VAS))

Kilde: Google scholar

Søk:

allintitle: depression "economic evaluation" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "quality of life" "Transcranial Direct Current Stimulation" allintitle: aphasia "economic evaluation" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "quality of life" "Transcranial Direct Current Stimulation"

Søk 2: Oppdateringssøk - Primærstudier

Database: Epistemonikos

Title/abstract: depression OR "depressive disorder" OR depressed OR unipolar OR bipolar OR "dysthymic disorder" OR "premenstrual dysphoric" OR "seasonal affective" OR cyclothymic) AND Title/abstract: "direct current stimulation" OR tDCS OR "Transcranial stimulation" OR "Trans-cranial stimulation" OR "Transcranial Direct Current stimulation" OR "Transcranial Alternating Current stimulation"

Søkeportal: MAG (Microsoft Academic Graph)

Framgangsmåte:

- a. Importerte 55 relevante studier til EPPI-review «Test MAG»
- b. Merket referansene «Primærstudier Transkraniell likestrøm» & «Primærstud fra inklud SR»
- c. Under «Review home» >> valgte «Update review»
- d. Under «Match records» >> valgte «Actions on items with this code» >> valgte
- e. «Primærstudier Transkraniell likestrøm» & «Primærstud fra inklud SR»
- f. Valgte «Run matching algorithm»
- g. Under «Bring new review up to date (find related papers)» >> valgte «Add new search for papers» (måtte gjøre nr. 4-6 noen ganger før jeg lyktes)
- h. resultat: n=934 referanser >> valgte «import»

Søk etter Pågående studier

Publikasjonsår: 2019-2021

Dato: 2021.11.02.

Depresjon

Kilde: **ClinicalTrials.gov**

Søk: Transcranial Direct Current Stimulation; Depressive Disorder; depressive; unipolar; bipolar

Kilde: **WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)**

Search: Condition: Depressive disorder; depression; bipolar; unipolar

Intervention: Transcranial Direct Current Stimulation

Treff totalt: 32

Afasi

Dato: 2021.11.09

Kilde: **ClinicalTrials.gov**

Søk 1: Transcranial Direct Current Stimulation | Aphasia

Søk 2: Transcranial Direct Current Stimulation | Aphasia, Progressive

Kilde: **WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)**

Søk 1: transcranial direct current stimulation AND aphasia

Søk 2: transcranial direct current stimulation AND progressive aphasia

Treff totalt: 34

Søk 3: Suppleringsøk

Database: **Cochrane CENTRAL**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Depression] this term only	13465
#2	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] this term only	8193
#3	([mh ^"Depression, Postpartum"] or [mh ^"Mood disorders"] or [mh ^"Depressive Disorder, Treatment-Resistant"] or [mh ^"Dysthymic Disorder"] or [mh ^"Cyclothymic Disorder"])	2204
#4	(depression* or depressed):ti,ab,kw	87173
#5	((depressive near/2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syndrome*)) or ((endogenous or neurotic or unipolar) near/2 depression*) or bipolar NEXT disorder* or melancholia):ti,ab,kw	24201
#6	(((dysthymic or cyclothymic) near/2 disorder) or ((affective or mood) near/2 (disorder or disturbance*)) or affective NEXT illness):ti,ab,kw	3901
#7	(central NEXT depression* or clinical NEXT depression* or depressive NEXT disease* or depressive NEXT disorder* or depressive NEXT episode* or depressive NEXT illness* or depressive NEXT state* or depressive NEXT symptom*):ti,ab,kw	28761
#8	(OR #1-#7)	95494
#9	([mh ^"Aphasia"] or [mh ^"Aphasia, Broca"] or [mh ^"Aphasia, Conduction"] or [mh ^"Aphasia, Primary Progressive"] or [mh ^"Primary Progressive Nonfluent Aphasia"] or [mh ^"Aphasia, Wernicke"])	491
#10	([mh ^"Language Disorders"] or [mh ^"Agraphia"] or [mh ^"Anomia"] or [mh ^"Dyslexia"])	453
#11	([mh ^"Speech Disorders"] or [mh ^"Speech-Language Pathology"])	244

#12	[(mh ^"Rehabilitation of Speech and Language Disorders"] or [mh ^"Language Disorders"] or [mh ^"Language Therapy"]]	336
#13	(aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic):ti,ab,kw	1990
#14	((speech or language or linguistic) near/5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction)):ti,ab,kw	2324
#15	((speech or language or linguistic) near/5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention* or pathol*)):ti,ab,kw	6631
#16	(OR #9-#15)	9399
#17	MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] this term only	872
#18	((transcranial or trans-cranial or trans NEXT cranial) near/5 stimulation):ti,ab,kw	9681
#19	(direct NEXT current OR transcranial NEXT electric NEXT stimulation OR electrostimulation NEXT therapy OR nerve NEXT stimulation OR electrostimulation OR electro-stimulation OR electro NEXT stimulation OR brain NEXT stimulation OR tDCS OR "A-tDCS" OR "C-tDCS" OR "S-tDCS"):ti,ab,kw	14613
#20	(OR #17-#19)	19208
#21	#8 and #20	2980
#22	#21 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	17
#23	#16 and #20	577
#24	#23 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	33
#25	#8 and #20 with Publication Year from 2019 to 2021, in Trials	971
#26	#21 with Publication Year from 2000 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Dec 2021, in Trials	2892
#27	#16 and #20 with Publication Year from 2019 to 2021, in Trials	166
#28	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees	5977
#29	((antidepressive or anti-depressive or anti NEXT depressive or antidepressant or anti-depressant or anti NEXT depressant) NEXT agent*):ti,ab,kw or [mh /DT]	214600
#30	(aripiprazole or benactyzine or clorgyline or deanol or desvenlafaxine NEXT succinate or duloxetine NEXT hydrochloride or iproniazid or isocarboxazid or levomilnacipran or lithium NEXT carbonate or lithium NEXT compounds or mirtazapine or moclobemide or nialamide or phenelzine or pizotyline or quetiapine NEXT fumarate or reboxetine or rolipram or selegiline or sertraline or tranlycypromine or vilazodone NEXT hydrochloride or vortioxetine or "5-hydroxytryptophan" or amisulpride or bupropion or citalopram or fluoxetine or fluvoxamine or maprotiline or mianserin or paroxetine or quipazine or ritanserin or sulpiride or trazodone or tryptophan or venlafaxine NEXT hydrochloride or viloxazine or amitriptyline or amoxapine or clomipramine or desipramine or dothiepin or doxepin or imipramine or iprindole or lofepramine or nortriptyline or opipramol or protriptyline or trimipramine):ti,ab,kw	26694
#31	(adatanserin or afalanine or agomelatine or alaproclate or amibegron or anpirtoline or apimostinel or aprepitant or aripiprazole or asenapine or aticaprant or basimglurant or befetupitant or befuraline or benmoxin or binedaline or botulinum NEXT toxin NEXT a or brexanolone or ciclazindol or cilobamine or clemeprol or clorotepine or clovoxamine or cotinine or crinecerfont or deanol NEXT acetamidobenzoate or decoglurant or delfaprazine or dexmecamylamine or dilopetine or eclanamine or eclanamine NEXT maleate or elzasonan or emicerfont or etoperidone or etrabamine or farampator or fengabine or fezolamine or fezolamine NEXT fumarate or flerobuterol or flibanserin or fluparoxan or gamfexine or gepirone or imnopitant or indalpine or ipsapirone or lensiprazine or lithium or lortalamine or lusaperidone or metralindole or mifepristone or minaprine or monoamine NEXT oxidase NEXT inhibitor or moxiraprine or nafenodone or naluzotan or nelivaptan or netamiftide or nomifensine or nomifensine NEXT maleate or noradrenalin NEXT uptake NEXT inhibitor or optimax or orvepitant or osemozotan or oxaflozane or panuramine or pexacerfont or piberaline or pirandamine or progabide or prosulpride or rapastinel or rislenemdaz or rolipram or rolipram NEXT derivative or serotonin NEXT uptake NEXT inhibitor or sifaprazine or siramesine or sunepitron or talsupram or teniloxazine or tetracyclic NEXT antidepressant NEXT agent or tiflucarbine or timirdine or tofisopam or trazium NEXT esilate or tricyclic	12034

	NEXT antidepressant NEXT agent or vucerfont or vestipitant or viloxazine or viqualine or zelquistinel or zometapine or zuranolone):ti,ab,kw	
#32	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] this term only	738
#33	MeSH descriptor: [Lurasidone Hydrochloride] this term only	116
#34	(quetiapine or seroquel or lurasidone or latuda):ti,ab,kw	2401
#35	(OR #28-#34)	238266
#36	#8 and #20 and #35	342
#37	#36 with Publication Year from 2000 to 2021, in Trials	333

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to December 10, 2021

#	Searches	Results
1	Depression/	135359
2	Mood disorders/ or depressive disorder/ or depression, postpartum/ or depressive disorder, major/ or depressive disorder, treatment-resistant/ or dysthymic disorder/	127706
3	(depression* or depressed).ti,ab,kw,kf.	441486
4	((depressive adj2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syndrome*)) or bipolar disorder* or melancholia).ti,ab,kw,kf.	79369
5	((dysthymic or cyclothymic) adj2 disorder*) or ((affective or mood) adj2 (disorder* or disturbance*)) or affective illness).ti,ab,kw,kf.	42835
6	(depressive adj2 (disease* or illness* or state* or symptom*)).ti,ab,kw,kf.	67927
7	or/1-6 [Depression]	561518
8	Aphasia/ or Aphasia, Broca/ or Aphasia, Conduction/ or Aphasia, Primary Progressive/ or Primary Progressive Nonfluent Aphasia/ or Aphasia, Wernicke/	12558
9	Language Disorders/ or Agraphia/ or Anomia/ or Dyslexia/	16186
10	Speech Disorders/ or Speech-Language Pathology/	14576
11	"Rehabilitation of Speech and Language Disorders"/ or Language Disorders/ or Language Therapy/	8312
12	(aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic).ti,ab,kw,kf.	18199
13	((speech or language or linguistic) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction* or pathol*)).ti,ab,kw,kf.	28956
14	((speech or language or linguistic) adj5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remediat* or intervention*)).ti,ab,kw,kf.	16441
15	or/8-14 [Aphasia]	75804
16	Transcranial Direct Current Stimulation/	3757
17	((transcranial or trans-cranial or "trans cranial") adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	22957
18	("direct current" or "brain stimulation" or "tDCS").ti,ab,kw,kf.	29606
19	Electric Stimulation Therapy/	21392
20	Electric Stimulation/	115268
21	Electrodes/ and (stimulation adj4 therapy).ti,ab,kw,kf.	50
22	("electrostimulation therapy" or "nerve stimulation" or electrostimulation).ti,ab,kw,kf.	26875
23	(direct current adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	5865
24	(tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS).ti,ab,kw,kf.	5450
25	or/16-24 [Transcranial Direct Current Stimulation]	188152
26	7 and 25 [Depression AND Transcr.]	12185
27	15 and 25 [Aphasia AND Transcr.]	1142
28	(eq5d or eq-5d or euroqol or euro qol or euroqol-eq-5d or eq-5d-euroqol or eq-5d-3L or eq-5d-5L).mp. [Filter Livskvalitet og Helseøk. (satt sammen av to filter)]	13650
29	Cost-Benefit Analysis/	87567
30	(cost adj2 (analys* or minim*)).tw.	36167
31	Economics, Medical/	9169
32	technology assessment?.tw.	7362
33	(15D or HRQoL or health-related quality of life instrument).mp.	21305

34	Health Economics/ or Economic Evaluation/ or "Cost Effectiveness Analysis"/ or "Cost Utility Analysis"/ or (health economic* or economic evaluation*).mp. or (cost adj (effectiveness or utility or utilities)).mp. or (cea or cua).mp.	156241
35	((quality adj2 wellbeing) or qwb or (disability adjusted life or daly*) or disbenefit* or (discrete choice or Dce*) or (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d) or (health* year* equivalent* or hye or hyes) or (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol) or (hui or hui1 or hui2 or hui3) or preference elicit* or (preference-based measure* or generic measure* or gpbm*) or (quality adjusted life or qaly* or qald* or qale* or qtime*) or (sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six) or (sf6D or sf 6D or short form 6D or shortform 6D or sf six D or sfsixD or shortform six D or short form six D) or (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve) or (sf20 or sf 20 or short form 20 or short-form 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty) or (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six) or (standard gamble* or SG) or (time trade off or time tradeoff or tto) or (utilit* or disutili* or hsubv*)).mp.	335323
36	"Quality of Life"/ or Quality Adjusted Life Year/ or qali*.mp. or ((quali-ty* or adjusted) adj3 life).mp. or (15D or 15-dimensional).mp. or (visual analogue scale or VAS).mp.	465482
37	or/28-36	870178
38	26 and 37	905
39	27 and 37	75
40	limit 38 to yr="2010 -Current" [Depression AND Transcr. AND Livskval./Helseøk]	655
41	limit 39 to yr="2010 -Current" [Aphasia AND Transc. AND Livskval./Helseøk]	59
42	exp Animals/	24885706
43	Humans/	19961800
44	42 not (42 and 43)	4923906
45	limit 26 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	212
46	45 not 44	211
47	limit 27 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	30
48	47 not 44	30
49	limit 26 to yr="2000 -Current"	8239
50	exp antidepressive agents/ or aripiprazole/ or benactyzine/ or clorgyline/ or deanol/ or desvenlafaxine succinate/ or duloxetine hydrochloride/ or iproniazid/ or isocarboxazid/ or levomilnacipran/ or lithium carbonate/ or lithium compounds/ or mirtazapine/ or moclobemide/ or nialamide/ or phenelzine/ or pizotiline/ or quetiapine fumarate/ or reboxetine/ or rolipram/ or selegiline/ or sertraline/ or tranlycypromine/ or vilazodone hydrochloride/ or vortioxetine/ or 5-hydroxytryptophan/ or amisulpride/ or bupropion/ or citalopram/ or fluoxetine/ or fluvoxamine/ or maprotiline/ or mianserin/ or paroxetine/ or quipazine/ or ritanserin/ or sulpiride/ or trazodone/ or tryptophan/ or venlafaxine hydrochloride/ or viloxazine/ or amitriptyline/ or amoxapine/ or clomipramine/ or desipramine/ or dothiepin/ or doxepin/ or imipramine/ or iprindole/ or lofepramine/ or nortriptyline/ or opipramol/ or protriptyline/ or trimipramine/ or Serotonin Uptake Inhibitors/ or Monoamine Oxidase Inhibitors/ or dt.fs.	2508517
51	((antidepressive or anti-depressive or "anti depressive" or antidepressant or anti-depressant or "anti depressant") adj agent*).ti,ab,kw,kf,nm.	62109
52	(aripiprazole or benactyzine or clorgyline or deanol or desvenlafaxine succinate or duloxetine hydrochloride or iproniazid or isocarboxazid or levomilnacipran or lithium carbonate or lithium compounds or mirtazapine or moclobemide or nialamide or phenelzine or pizotiline or quetiapine fumarate or reboxetine or rolipram or selegiline or sertraline or tranlycypromine or vilazodone hydrochloride or vortioxetine or 5-hydroxytryptophan or amisulpride or bupropion or citalopram or fluox-	171956

	etine or fluvoxamine or maprotiline or mianserin or paroxetine or quipazine or ritanserin or sulpiride or trazodone or tryptophan or venlafaxine hydrochloride or viloxazine or amitriptyline or amoxapine or clomipramine or desipramine or dothiepin or doxepin or imipramine or iprindole or lofepramine or nortriptyline or opipramol or protriptyline or trimipramine).ti,ab,kw,kf,nm.	
53	(adatanserin or afalanine or agomelatine or alaproclate or amibegron or anpirtoline or apimostinel or aprepitant or aripiprazole or asenapine or aticaprant or basimglurant or befetupitant or befuraline or benmoxin or binedaline or botulinum toxin a or brexanolone or ciclazindol or cilobamine or clemeprol or clorotepine or clovoxamine or cotinine or crinecerfont or deanol acetamidobenzoate or decoglutrant or delfaprazine or dexmecamylamine or dilopetine or eclanamine or eclanamine maleate or elzasonan or emicerfont or etoperidone or etrabamine or farampator or fengabine or fezolamine or fezolamine fumarate or flero-buterol or flibanserin or fluparoxan or gamfexine or gepirone or imnopi-tant or indalpine or ipsapirone or lensiprazine or lithium acetate or lithium chloride or lithium citrate or lithium gluconate or lithium hydroxy-butyr-ate or lithium salt or lithium sulfate or lortalamine or lusaperidone or metralindole or mifepristone or minaprine or monoamine oxidase inhibitor or moxiraprine or nafenodone or naluzotan or nelivaptan or netamiftide or nomifensine or nomifensine maleate or noradrenalin up-take inhibitor or optimax or orvepitant or osemozotan or oxaflozane or panuramine or pexacerfont or piberaline or pirandamine or progabide or pro-sulpride or rapastinel or rislenemdaz or rolipram or rolipram deriva-tive or serotonin uptake inhibitor or sifaprazine or siramesine or sune-pitron or talsupram or teniloxazine or tetracyclic antidepressant agent or tiflu-carbine or timirdine or tofispam or trazium esilate or tricyclic antide-pressant agent or verucerfont or vestipitant or viloxazine or vi-qualine or zelquistinel or zometapine or zuranolone).ti,ab,kw,kf,nm. [tekstord Em-base]	39689
54	quetiapine fumarate/ or urasidone hydrochloride/	2950
55	(quetiapine fumarate or urasidone hydrochloride).ti,ab,kw,kf,nm.	3008
56	or/50-55	2579043
57	26 and 56 [Depression AND Transcr. AND Antidepress.]	1145
58	randomized controlled trial.pt. [RCT-filter Cochr. handbook]	552223
59	controlled clinical trial.pt.	94572
60	(randomized or randomised).ab.	649574
61	placebo.ab.	223839
62	drug therapy.fs.	2410240
63	randomly.ab.	371579
64	trial.ab.	579096
65	groups.ab.	2283036
66	or/58-65	5214206
67	exp animals/ not humans.sh.	4923906
68	66 not 67	4538653
69	57 and 68 [RCT - Depression AND Transcr. AND Antidepress.]	609
70	limit 69 to yr="2000 -Current"	561

Database: Embase 1974 to 2021 December 10

#	Searches	Results
1	Depression/	403319
2	Mood disorders/ or depressive disorder/ or depression, postpartum/ or de-pressive disorder, major/ or depressive disorder, treatment-resistant/ or dysthymic disorder/	138588
3	(depression* or depressed).ti,ab,kw,kf.	598507
4	((depressive adj2 (disorder* or episode* or neuroses or neurosis or syn-drome*)) or bipolar disorder* or melancholia).ti,ab,kw,kf.	115068
5	((dysthymic or cyclothymic) adj2 disorder*) or ((affective or mood) adj2 (disorder* or disturbance*)) or affective illness).ti,ab,kw,kf.	62428
6	(depressive adj2 (disease* or illness* or state* or symp-tom*)).ti,ab,kw,kf.	88147
7	or/1-6 [Depression]	826383

8	Aphasia/ or Aphasia, Broca/ or Aphasia, Conduction/ or Aphasia, Primary Progressive/ or Primary Progressive Nonfluent Aphasia/ or Aphasia, Wernicke/	28236
9	Language Disorders/ or Agraphia/ or Anomia/ or Dyslexia/	23651
10	Speech Disorders/ or Speech-Language Pathology/	20156
11	"Rehabilitation of Speech and Language Disorders"/ or Language Disorders/ or Language Therapy/	12328
12	(aphasi* or dysphasi* or anomia or anomic).ti,ab,kw,kf.	27889
13	((speech or language or linguistic) adj5 (disorder* or impair* or problem* or dysfunction* or pathol*)).ti,ab,kw,kf.	37010
14	((speech or language or linguistic) adj5 (therap* or train* or rehabilitat* or treat* or remedi* or intervention*)).ti,ab,kw,kf.	23340
15	or/8-14 [Aphasia]	110091
16	Transcranial Direct Current Stimulation/	8690
17	((transcranial or transcranial or "transcranial") adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	32379
18	("direct current" or "brain stimulation" or "tDCS").ti,ab,kw,kf.	42603
19	Electric Stimulation Therapy/	1861
20	Electric Stimulation/	64941
21	Electrodes/ and (stimulation adj4 therapy).ti,ab,kw,kf.	379
22	("electrostimulation therapy" or "nerve stimulation" or electrostimulation).ti,ab,kw,kf.	36098
23	(direct current adj5 stimulation).ti,ab,kw,kf.	8348
24	(tDCS or A-tDCS or C-tDCS or S-tDCS).ti,ab,kw,kf.	8151
25	or/16-24 [Transcranial Direct Current Stimulation]	157632
26	7 and 25 [Depression AND Transcr.]	13760
27	15 and 25 [Aphasia AND Transcr.]	1948
28	(eq5d or eq-5d or euroqol or euro qol or euroqol-eq-5d or eq-5d-euroqol or eq-5d-3L or eq-5d-5L).mp. [Filter Livskvalitet og Helseøk. (satt sammen av to filter)]	25158
29	Cost-Benefit Analysis/	88689
30	(cost adj2 (analys* or minim*)).tw.	53840
31	Economics, Medical/	32883
32	technology assessment?.tw.	9834
33	(15D or HRQoL or health-related quality of life instrument).mp.	34313
34	Health Economics/ or Economic Evaluation/ or "Cost Effectiveness Analysis"/ or "Cost Utility Analysis"/ or (health economic* or economic evaluation*).mp. or (cost adj (effectiveness or utility or utilities)).mp. or (cea or cua).mp.	281992
35	((quality adj2 wellbeing) or qwb or (disability adjusted life or daly*) or disbenefit* or (discrete choice or Dce*) or (euroqol or euro qol or eq5d or eq 5d) or (health* year* equivalent* or hye or hyes) or (hql or hqol or h qol or hrqol or hr qol) or (hui or hui1 or hui2 or hui3) or preference elicite* or (preference-based measure* or generic measure* or gpbm*) or (quality adjusted life or qaly* or qald* or qale* or qtime*) or (sf6 or sf 6 or short form 6 or shortform 6 or sf six or sfsix or shortform six or short form six) or (sf6D or sf 6D or short form 6D or shortform 6D or sf six D or sfsixD or shortform six D or short form six D) or (sf12 or sf 12 or short form 12 or shortform 12 or sf twelve or sftwelve or shortform twelve or short form twelve) or (sf20 or sf 20 or short form 20 or shortform 20 or sf twenty or sftwenty or shortform twenty or short form twenty) or (sf36 or sf 36 or short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six) or (standard gamble* or SG) or (time trade off or time tradeoff or tto) or (utilit* or disutilit* or hsuv*)).mp.	496816
36	"Quality of Life"/ or Quality Adjusted Life Year/ or qali*.mp. or ((quality* or adjusted) adj3 life).mp. or (15D or 15-dimensional).mp. or (visual analogue scale or VAS).mp.	787975
37	or/28-36	1443568
38	26 and 37	1855
39	27 and 37	196
40	limit 38 to yr="2010 -Current" [Depression AND Transcr. AND Livskval./Helseøk]	1564

41	limit 39 to yr="2010 -Current" [Aphasia AND Transc. AND Livskval./Helseøk]	168
42	exp Animals/	27870136
43	Humans/	15489116
44	42 not (42 and 43)	12383218
45	limit 26 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	502
46	45 not 44	378
47	limit 27 to (yr="2019 -Current" and "therapy (maximizes specificity)")	78
48	47 not 44	56
49	limit 26 to yr="2000 -Current"	11917
50	exp antidepressant agent/ or "1 [1 (4 chlorophenyl)cyclobutyl] 3 methyl 1 methylaminobutane"/ or "1 [3 [4 (3 chlorophenyl) 1 piperazinyl]propyl] 3,4 dihydro 5 methoxy 2(1h) quinolinone"/ or "1 amino 1 [1 (4 chlorophenyl)cyclobutyl] 3 methylbutane"/ or 1,2 diisopropylurazole/ or "11beta (1,3 benzodioxol 5 yl) 17beta hydroxy 17alpha (1 propynyl)estra 4,9 dien 3 one"/ or "2 amino 3 (3,4 dichlorobenzoyloxy) 6 fluorobicyclo[3.1.0]hexane 2,6 dicarboxylic acid"/ or 2' hydroxyminaprine/ or "3 (6 dimethylamino 4 methyl 3 pyridinyl) 7 di-propylamino 2,5 dimethylpyrazolo[1,5 a]pyrimidine"/ or "4 (5,6 dimethyl 2 benzofuranyl)piperidine"/ or "4,5 dihydro 5 (4 phenyl 1 piperazinylmethyl) 2 oxazolamine"/ or "5 (4 chlorophenyl) 2,4 dihydro 2,4 dimethyl 3h 1,2,4 triazole 3 thione"/ or "5 fluoro 3 [3 [4 (5 methoxy 4 pyrimidinyl) 1 piperazinyl]propyl] 1h indole"/ or 5 hydroxytryptophan/ or "8,9 dichloro 2,3,4,4a tetrahydro 1h pyrazino[1,2 a]quinoxalin 5(6h) one"/ or "abio 0801"/ or adatsenrin/ or afalanine/ or agomelatine/ or alaproclate/ or amibegron/ or anpirtoline/ or apimostinel/ or aprepitant/ or aripiprazole/ or asenapine/ or aticaprant/ or basimglurant/ or befetupitant/ or befuraline/ or benmoxin/ or binedaline/ or botulinum toxin a/ or brexanolone/ or "butyl[2,5 dimethyl 7 (2,4,6 trimethylphenyl) 7h pyrrolo[2,3 d]pyrimidin 4 yl]ethylamine"/ or ciclazindol/ or cilobamine/ or clemeprol/ or clorotepine/ or clovoxamine/ or cotinine/ or crinecerfont/ or deanol acetamidobenzoate/ or decogurant/ or delfaprazine/ or dexmecamylamine/ or dilopetine/ or eclanamine/ or eclanamine maleate/ or elzasonan/ or emicerfont/ or etoperidone/ or etrabamine/ or farampator/ or fengabine/ or fezolamine/ or fezolamine fumarate/ or flerobuterol/ or flibanserin/ or fluparoxan/ or gamfexine/ or gepirone/ or imnoprant/ or indalpine/ or ipsapirone/ or l 759274/ or lensiprazine/ or lithium acetate/ or lithium chloride/ or lithium citrate/ or lithium gluconate/ or lithium hydroxybutyrate/ or lithium salt/ or lithium sulfate/ or lortalamine/ or lusaperidone/ or metralindole/ or mifepristone/ or minaprine/ or monoamine oxidase inhibitor/ or moxiraprine/ or "n [2 [4 (3 thienyl)phenyl]propyl] 2 propanesulfonamide"/ or "n [2 [4 (4 cyanoanophenyl)phenyl]propyl] 2 propanesulfonamide"/ or nafenodone/ or naluzotan/ or nelivaptan/ or netamiftide/ or nomifensine/ or nomifensine maleate/ or noradrenalin uptake inhibitor/ or optimax/ or orveprant/ or osemozotan/ or oxaflozane/ or panuramine/ or pexacerfont/ or piberaline/ or pirandamine/ or progabide/ or prosulpride/ or rapastinel/ or rislenemdaz/ or rolipram/ or rolipram derivative/ or serotonin uptake inhibitor/ or sifaprazine/ or siramesine/ or sunepitron/ or talsupram/ or teniloxazine/ or tetracyclic antidepressant agent/ or tiflucarbine/ or timirdine/ or tofisopam/ or trazium esilate/ or tricyclic antidepressant agent/ or verucerfont/ or vestipitant/ or viloxazine/ or viqualine/ or zelquistinel/ or zometapine/ or zuranolone/ or dt.fs. or tu.fs.	4319665
51	((antidepressive or anti-depressive or "anti depressive" or antidepressant or anti-depressant or "anti depressant") adj agent*).ti,ab,kw,kf,dy.	127547
52	(adatsenrin or afalanine or agomelatine or alaproclate or amibegron or anpirtoline or apimostinel or aprepitant or aripiprazole or asenapine or aticaprant or basimglurant or befetupitant or befuraline or benmoxin or binedaline or botulinum toxin a or brexanolone or ciclazindol or cilobamine or clemeprol or clorotepine or clovoxamine or cotinine or crinecerfont or deanol acetamidobenzoate or decogurant or delfaprazine or dexmecamylamine or dilopetine or eclanamine or eclanamine maleate or elzasonan or emicerfont or etoperidone or etrabamine or farampator or fengabine or fezolamine or fezolamine fumarate or flerobuterol or flibanserin or fluparoxan or gamfexine	247490

	or gepirone or innopitant or indalpine or ipsapirone or lensiprazine or lithium or lor-talamine or lusaperidone or metralindole or mifepristone or minaprine or monoamine oxidase inhibitor or moxiraprine or nafenodone or nalu-zotan or nelivaptan or netamiftide or nomifensine or nomifensine maleate or noradrenalin uptake inhibitor or optimax or orvepitant or osemozotan or oxaflozane or panuramine or pexacerfont or piberaline or pirandamine or progabide or prosulpride or rapastinel or rislenemdaz or rolipram or rolipram derivative or serotonin uptake inhibitor or sifaprazine or siramesine or sunepitron or talsupram or teniloxazine or tetracyclic antidepressant agent or tiflucarbine or timirdine or tofisopam or trazium esilate or tricyclic antidepressant agent or verucerfont or vestipitant or viloxazine or viqualine or zelquis-tinel or zometapine or zuranolone).ti,ab,kw,kf,dy.	
53	(benactyzine or clorgyline or desvenlafaxine succinate or duloxetine hydrochloride or iproniazid or isocarboxazid or levomilnacipran or mirtazapine or moclobemide or nialamide or phenelzine or pizotyline or quetiapine fumarate or reboxetine or selegiline or sertraline or tranlycypromine or vilazodone hydrochloride or vortioxetine or 5-hydroxytryptophan or amisulpride or bupropion or citalopram or fluoxetine or fluvoxamine or maprotiline or mianserin or paroxetine or quipazine or ritanserin or sulpiride or trazodone or tryptophan or ven-lafaxine hydrochloride or amitriptyline or amoxapine or clomipramine or desipramine or dothiepin or doxepin or imipramine or iprindole or lofepramine or nortriptyline or opipramol or protriptyline or tri-mipramine).ti,ab,kw,kf,dy. [tekstord fra MEDLINE]	281266
54	Quetiapine/ or Urasidone/	25573
55	(quetiapine or urasidone).ti,ab,kw,kf,dy.	25973
56	or/50-55	4456855
57	7 and 25 and 56	3761
58	Randomized controlled trial/ [RCT-Filter 3.e. Cochr. handbook]	686048
59	Controlled clinical trial/	464611
60	random*.ti,ab.	1730270
61	randomization/	92272
62	intermethod comparison/	277873
63	placebo.ti,ab.	333126
64	(compare or compared or comparison).ti.	551876
65	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2407607
66	(open adj label).ti,ab.	92748
67	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blind-ly)).ti,ab.	250991
68	double blind procedure/	190286
69	parallel group*1.ti,ab.	28494
70	(crossover or cross over).ti,ab.	113724
71	((assign* or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group*1 or intervention*1 or patient*1 or subject*1 or participant*1)).ti,ab.	368040
72	(assigned or allocated).ti,ab.	433392
73	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	393825
74	(volunteer or volunteers).ti,ab.	262809
75	human experiment/	561164
76	trial.ti.	344505
77	or/58-76	5592192
78	57 and 77	1378
79	limit 78 to yr="2000 -Current"	1348

Vedlegg 2. Ekskluderte systematiske oversikter

tDCS (med eller uten annen behandling) for depresjon

Referanse	Populasjon/indikasjon	Kontroll	Kommentarer
Razza 2021 (17)	Voksne med unipolar eller bipolar depresjon, akutt <i>major depressive episode</i>	Sham, ingen	Sammenlignet depresjonsskår målt etter oppfølgingsperiode med skåre rett etter behandling (langtidseffekt). Noen fikk tDCS i oppfølgingstiden andre ikke. Ingen randomiserte studier utover de som allerede er inkludert i Razza 2020 (som følger opp både intervensjons- og kontrollgruppe). Kvalitet: kritisk lav
Zhang 2021 (32)	<i>Major depression and/or bipolar disorder</i>	Sham	Ikke systematisk oversikt. Mangler vurdering av risiko for systematiske skjevheter.
Moffa 2020 (16)	<i>Acute depressive episode with a diagnosis of major depressive disorder (MDD) or bipolar disorder (BD)</i>	Sham	Sammenlignet depresjonsskår hos behandlede og ubehandlede. Inkluderer 9 randomiserte studier (572 pasienter) som alle også er inkluderte i Razza 2020, data behandlet på enkeltpasientnivå. Kvalitet: lav
Zugliani 2021 (33)	<i>Major depressive disorder (DSM-IV / DSM5)</i>	Placebo, tDCS alene	Ikke systematisk oversikt. Mangler tydelige inklusjonskriterier og vurdering av risiko for skjevheter.
Fregni 2020 (34)	<i>Major depressive disorder (MDD) en av flere indikasjoner</i>	Ikke tDCS	Ikke systematisk oversikt. Mangler tydelige inklusjonskriterier og søkestrategi.
Buchanan 2021 (31)	Barn og ungdom (<18år) behandlet med tDCS	Ikke tDCS	Ser ikke på depresjon. Ser på sikkerhet ved tDCS hos barn unge (<18år).
Donde 2017 (44)	Voksne med bipolar depresjon	Alle/ingen	Inkluderer 2 randomiserte studier som også er inkludert i Razza 2020 + 5 ikke-randomiserte studier. Oversikten er utdatert.

tDCS for slagindusert afasi

Referanse	Intervensjon	Kontroll	Kommentarer
Cheng 2021 (49)	tDCS av "right-hemispheric regions" + språktrening	Sham + språktrening	PICO passer, men inkluderer bare tDCS av høyre hjernehalvdel. Kvalitet: kritisk lav
Elsner 2020 (50)	Forskjellige typer tDCS (<i>anodal, cathodal, or dual</i>)	Ikke tDCS, annen behandling	Nettverksmetanalyse (<i>anodal, cathodal, dual tDCS</i> sammenlignes). Primærutfall "functional communication". Inkluderer 25 randomiserte studier/471 pasienter hvorav 4 nyere studier som ikke også er inkludert i Elsner 2019. De 4 nyere studiene kunne ikke brukes i metaanalyse. Kvalitet: kritisk lav
Biou 2019 (51)	tDCS alene eller tDCS + språktrening	Ikke tDCS	Ikke systematisk oversikt. Mangler tydelige inklusjonskriterier og vurdering av risiko for skjevheter.

tDCS for primær progressiv afasi (PPA)

Referanse	Populasjon	Intervensjon (kombinasjon)	Kontroll	Kommentarer
Byeon 2020 (19)	Eldre (60+)	tDCS (språktrening, kognitiv trening)	Sham, placebo, ingen	Avgrenset til «studies confirming the effect tDCS», inkluderer studier publisert 2000-2019. Kvalitet: kritisk lav
Nissim 2020 (20)	Eldre (60+)	tDCS (språktrening, kognitiv trening)	Sham	Ikke systematisk oversikt. Mangler tydelige inklusjonskriterier og vurdering av risiko for skjevheter.
Cotelli 2020 (21)	Eldre (60+)	Språktrening (tDCS)	Sham, ingen	Så på effekt av språktrening med eller uten tDCS, men sammenlignet ikke effektene med og uten tDCS i analysen. Kvalitet: kritisk lav

Vedlegg 3. Ekskluderte studier fra oppdateringssøket

Referanse	Eksklusjonsårsak
Allida S, Cox KL, Hsieh CF, Lang H, House A, Hackett ML. Pharmacological, Psychological, and Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Treating Depression After Stroke. <i>Stroke</i> 2020;51(9):e259-e60.	Feil studiedesign
Amador de Lara G, Prillinger K, Antal A, Plener P, Konicar L. Neurotherapy for depression in adolescents - A randomized, double-blind, placebo-controlled tDCS clinical trial. <i>Clinical Neurophysiology</i> 2020;131(4):e139.	Feil populasjon
Aparecida Pietrobon C, Marcio Garcia Rocha R, Felipe Rodrigues de Lima M, da Silva de Deus J, Araujo Cavendish B, Grudtner Buratto L. Audiovisual production therapy associated with transcranial direct current stimulation (tDCS) improves naming in patients with non-fluent aphasia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Brain Stimulation</i> 2019;12(2):500.	Konferansesammendrag
Aparicio LVM, Rosa V, Razza LM, Sampaio-Junior B, Borrión L, Valiengo L, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up. <i>Depression and Anxiety</i> 2019;36(3):262-8.	Feil studiedesign
Azmoodeh S, Soleimani E, Issazadegan A. The effects of transcranial direct current stimulation on depression, anxiety, and stress in patients with epilepsy: a randomized clinical trial. <i>Iranian journal of medical sciences</i> 2021;46(4):272-80.	Feil populasjon
Chin-Lun Hung G. Proceedings #3: Effects of Combining Transcranial Direct Current Stimulation with Mindfulness Training in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study. <i>Brain Stimulation</i> 2019;12(2):e59-e60.	Konferansesammendrag
de Aguiar V, Zhao Y, Ficek BN, Webster K, Rofes A, Wendt H, et al. Cognitive and language performance predicts effects of spelling intervention and tDCS in Primary Progressive Aphasia. <i>Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior</i> 2020;124:66-84.	Feil utfall
Duncan E, Nakkawita S. Clinical feasibility of combining transcranial direct current stimulation with standard aphasia therapy. <i>Annals of Indian Academy of Neurology</i> 2020;23(8 Supplement 2):S102-S8.	Feil studiedesign
Fiori V, Nitsche MA, Cucuzza G, Caltagirone C, Marangolo P. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Improves Verb Recovery in Aphasic Patients Depending on Current Intensity. <i>Neuroscience</i> 2019;406:159-66.	Feil studiedesign
Guillouet E, Cogne M, Saverot E, Roche N, Pradat-Diehl P, Weill-Choulamounry A, et al. Impact of Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Speech-language Therapy on Spontaneous Speech in Aphasia: A Randomized Controlled Double-blind Study. <i>Journal of the International Neuropsychological Society</i> 2020;26(1):7-18.	Feil studiedesign
Jog M, Anderson C, Kim E, Kubicki A, Boucher M, Hellemann G, et al. Structural Changes Induced by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Depression. <i>Biological Psychiatry</i> 2021;89(9 Supplement):S290-S1.	Konferansesammendrag

Kumar S, Batist J, Ghazala Z, Zomorodi RM, Brooks H, Goodman M, et al. Effects of bilateral transcranial direct current stimulation on working memory and global cognition in older patients with remitted major depression: A pilot randomized clinical trial. <i>International Journal of Geriatric Psychiatry</i> 2020;35(10):1233-42.	Feil populasjon
Kumar S. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition in late life depression. <i>Brain Stimulation</i> 2019;12(2):517.	Konferansesam-mendrag
Masafi S, Maddahi ME, Mujembari AK, Aval SB, Radfar M. Effectiveness of transcranial direct current stimulation on depression severity and automatic thoughts reduction in depressed women. <i>Razavi international journal of medicine</i> 2019;7(1).	Feil studiedesign
Mhanna E, Sanches C, Migliaccio R, Kaglik A, Levy R, Teichmann M, et al. Investigating the therapeutic value of transcranial Direct Current Stimulation on language disorders in the semantic variant of Primary Progressive Aphasia. <i>European Journal of Neurology</i> 2020;27(Supplement 1):256.	Konferansesam-mendrag
Nenov-Matt T, Kumpf U, Behler N, Mezger E, Keeser D, Plewnia C, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression-analysis of the first technical data from a blind selection of active tDCS sessions. <i>Encephale</i> 2019;45(Supplement 2):S78.	Konferansesam-mendrag
Nissim N, Harvey D, Haslam C, Grossman M, Hamilton R. Baseline Cortical Anatomy Predicts Response to Combined HD-tDCS and Speech Therapy Intervention in Aphasia. <i>Neuromodulation</i> 2021;24(4):e170.	Konferansesam-mendrag
Pisano F, Caltagirone C, Incoccia C, Marangolo P. Spinal or cortical direct current stimulation: Which is the best? Evidence from apraxia of speech in post-stroke aphasia. <i>Behavioural Brain Research</i> 2021;399 (no pagination).	Feil intervensjon
Schnakers C, Zheng ZS, Millan H, Lee S, Howard M, Rosario E. Changes in Electrical Brain Activity Due to tDCS in Post-Stroke Chronic Aphasia: a Double-Blind Randomized Controlled Study. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> 2021;102(10):e12.	Konferansesam-mendrag
Schnakers C, Zheng ZS, Millan H, Lee S, Howard M, Rosario E. Transcranial direct current stimulation in post-stroke chronic aphasia: A double blind randomized controlled study. <i>Stroke Conference: American Stroke Association International Stroke Conference, ISC</i> 2021;52(SUPPL 1).	Konferansesam-mendrag
Themistocleous C, Webster K, Tsapkini K. Effects of tDCS on sound duration in patients with apraxia of speech in primary progressive aphasia. <i>Brain Sciences</i> 2021;11(3):1-18.	Feil utfall
Tortella G, Sampaio-Junior B, Moreno ML, Moffa AH, da Silva AF, Lafer B, et al. Cognitive outcomes of the bipolar depression electrical treatment trial (BETTER): a randomized, double-blind, sham-controlled study. <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i> 2021;271(1):93-100.	Feil utfall
Vila-Nova C, Lucena PH, Lucena R, Armani-Franceschi G, Campbell FQ. Effect of Anodal tDCS on Articulatory Accuracy, Word Production, and Syllable Repetition in Subjects with Aphasia: A Crossover, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. <i>Neurology and Therapy</i> 2019;8(2):411-24.	Feil studiedesign
Wang J, Wu D, Cheng Y, Song W, Yuan Y, Zhang X, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Apraxia of Speech and Cortical	Feil utfall

Activation in Patients With Stroke: A Randomized Sham-Controlled Study. <i>American Journal of Speech-Language Pathology</i> 2019;28(4):1625-37.	
Wang Y. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Psychiatry Research-Neuroimaging</i> 2019;276:186-90.	Feil studiedesign
Wiltshire CEE, Watkins KE. Failure of tDCS to modulate motor excitability and speech motor learning. <i>Neuropsychologia</i> 2020;146:107568.	Feil populasjon
Zanardi R, Poletti S, Prestifilippo D, Attanasio F, Barbini B, Colombo C. Transcranial direct current stimulation: A novel approach in the treatment of vascular depression. <i>Brain Stimulation</i> 2020;13(6):1559-65.	Feil populasjon
Zhang R, Lam Charlene LM, Peng X, Zhang D, Zhang C, Huang R, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation for treating depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Neuroscience & Biobehavioral Reviews</i> 2021;126:481-90.	Feil studiedesign

Vedlegg 4. Ekskluderte studier fra suppleringsøket

Referanse	Eksklusjonsårsak
Alonzo A, Aaronson S, Bikson M, Husain M, Lisanby S, Martin D, et al. Study design and methodology for a multicentre, randomised controlled trial of transcranial direct current stimulation as a treatment for unipolar and bipolar depression. <i>Contemporary Clinical Trials</i> 2016;51:65-71.	Protokoll
Brunoni A. TDCS as an add-on therapy: The augmentative role of TDCS for the treatment of depression. <i>Biological Psychiatry</i> 2014;1):3S.	Konferansesammen- drag
Huang Y, Shen L, Huang J, Xu X, Wang Y, Jin H. Efficacy and safety of tdcS and tacs in treatment of major depressive disorder: A randomized, double-blind, factorial placebo-controlled study design. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 2021;17:1459-68.	Protokoll
Kumar S. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition in late life depression. <i>Brain Stimulation</i> 2019;12(2):517.	Konferansesammen- drag
Loo C. TDCS as a monotherapy for depression: Results from a randomized clinical trial and follow-up study. <i>Biological Psychiatry</i> 2014;1):3S.	Konferansesammen- drag
Martin D, McClintock S, Alonzo A, Aaronson S, Bikson M, Husain M, et al. Neurocognitive predictors of antidepressant efficacy to transcranial direct current stimulation: Results from an international randomized controlled trial. <i>Biological Psychiatry</i> 2017;81(10 Supplement 1):S260.	Konferansesammen- drag
Movahed FS, Goradel JA, Pouresmali A, Mowlaie M. Effectiveness of transcranial direct current stimulation on worry, anxiety, and depression in generalized anxiety disorder: A randomized, single-blind pharmacotherapy and sham-controlled clinical trial. <i>Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences</i> 2018;12(2) (no pagination).	Feil populasjon
Oliveira JF, Zanao TA, Valiengo L, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. <i>Neuroscience Letters</i> 2013;537:60-4.	Feil utfall
Powell TY, Boonstra TW, Martin DM, Loo CK, Breakspear M. Modulation of cortical activity by transcranial direct current stimulation in patients with affective disorder. <i>PLoS ONE</i> 2014;9(6) (no pagination).	Feil utfall
Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquier JT, Ribeiro RB, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. <i>European Psychiatry</i> 2008;23(1):74-6.	Feil studiedesign
Segrave RA, Thomson C, Arnold S, Hoy KE, Fitzgerald PB. Retraining the brain to beat depression: tDCS and cognitive control training. <i>Brain Stimulation</i> 2015;8(2):346.	Konferansesammen- drag
Thomas TA, Hernandez EI. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depression. <i>Psychopharm Review</i> 2013;48(12):89-96.	Feil studiedesign
Valiengo L, Bensenor IM, Goulart AC, De Oliveira JF, Zanao TA, Boggio PS, et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (SELECT-TDCS): Results of the crossover and follow-up phases. <i>Depression and Anxiety</i> 2013;30(7):646-53.	Feil studiedesign

<p>Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. <i>Biological Psychiatry</i> 2013;73(7):646-51.</p>	<p>Feil utfall</p>
<p>Wong HL, Chan WC, Wong YL, Wong SN, Yung HY, Wong SC, et al. High-definition transcranial direct current stimulation-An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression. <i>CNS Neuroscience & Therapeutics</i> 2019;25(11):1244-53.</p>	<p>Feil studiedesign</p>
<p>Zanao TA, Moffa AH, Shiozawa P, Lotufo PA, Bensenor IM, Brunoni AR. Impact of two or less missing treatment sessions on tDCS clinical efficacy: Results from a factorial, randomized, controlled trial in major depression. <i>Neuromodulation</i> 2014;17(8):737-42.</p>	<p>Feil sammenlikning</p>

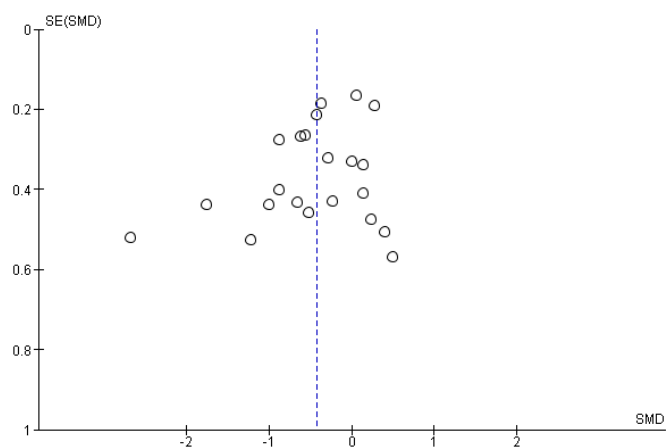
Vedlegg 5. Pågående randomiserte kontrollerte studier

Protokoll ID	Tittel	Pasientgruppe	Status
Depresjon			
IRCT20181026041468N2	The effect of transcranial direct current stimulation (TDCS) on cognition and executive functions	Bipolar	Rekrutterer
NCT04781127	Study of the Synergistic Effects of Biofeedback and Transcranial Electrical Stimulation in Anxious-Depressive Disorders	Angst og depresjon	Rekrutterer
IRCT20200716048117N1	The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) and omega-3 supplementation on depression and weight	Depresjon og overvekt	Rekrutterer
IRCT20191229045931N1	Effectiveness of Combined Transcranial Direct current Stimulation (tDCS) with Pharmacotherapy and Pharmacotherapy in Bipolar Disorders	Bipolar	Rekruttering ferdig
NCT04425278	tDCS Intervention on Motivational Anhedonia of Major Depressive Disorder	Major depression	Rekrutterer
IRCT20190708044138N2	Effectiveness of High Definition-transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on the mental health of elderly	Major depression	Rekrutterer
ChiCTR2000029969	Efficacy of transcranial direct current stimulation treatment in patients with late-life depression	Major depression	Ikke påbegynt
IRCT20181215041976N1	Effects of transcranial direct current stimulation on geriatric depression	Depresjon	Rekrutterer
NCT03871842	Effects of tDCS on Depressive Symptoms of Participants With Temporal Lobe Epilepsy	Epilepsi og depresjon	Ukjent
ISRCTN11314056	Can electrical stimulation reduce brain activity in brain regions involved in reward responses linked to risk-taking behavior in people with bipolar disorder?	Bipolar	Rekruttering ferdig
IRCT20140929019334N1	Effectiveness of unified transdiagnostic treatment with and without transcranial direct current stimulation	Generalisert angst og depresjon	Rekruttering ferdig
NCT03632434	Transcranial Direct Current Stimulation Therapy for Major Depression	Major depression	Aktiv, rekrutterer ikke
NCT04799405	Home-based tDCS in Major Depressive Disorder (MoodStim)	Major depression	Rekrutterer
NCT03758105	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Cost-utility-analysis in Medical Care on Depressive Episode With One Drug Therapy Failure. (DISCO)	Depresjon	Rekrutterer

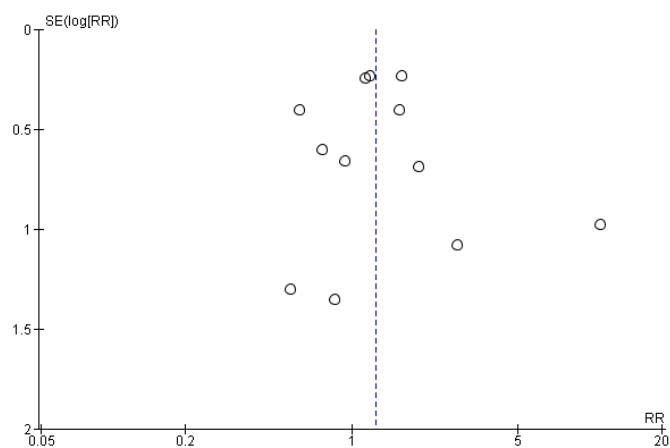
NCT04720040	The Efficacy and Safety of tDCS in Patients With Mild to Moderate Major Depressive Disorder	Major depression	Rekruttering ferdig
NCT03227783	The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Depression in PD	Parkinsons og depresjon	Rekrutterer
NCT04709952	Postmarketing Clinical Trial of tDCS to Evaluate Cognitive Ability in Depression Patients	Major depression	Rekrutterer
NCT03974815	tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation) Efficacy in Bipolar Depression : RCT Study	Bipolar	Rekrutterer
NCT04889976	App-based Psychological Interventions and Home-use Brain Stimulation for Depression (PSYLECT)	Major depression	Rekrutterer
NCT02530164	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) As Treatment for Major Depression (DepressionDC)	Major depression	Rekruttering ferdig
NCT00667680	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Treatment-resistant Depression	Major depression	Rekruttering ferdig
NCT04507243	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Therapy in Major Depression	Major depression	Rekrutterer
NCT02141776	Comparison of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (t-DCS) and Sham Stimulation in Patients With Treatment-resistant Depression	Major depression	Rekruttering ferdig
NCT02793258	Impact of tDCS on Emotional Processing in Major Depression (EmoStim)	Major depression	Rekrutterer
NCT04159012	NESBID: Neuro-Stimulation of the Brain in Depression	Major depression	Rekrutterer
NCT03518749	Effects of tDCS-enhanced Cognitive Control Training on Depression	Major depression	Ukjent
NCT04543123	Effect of Self-administered tDCS in Patients With MDD	Major depression	Rekruttering ferdig
NCT01644747	tDCS as an add-on Treatment for Resistant Major Depression in Unipolar or Bipolar Patients (STICODEP)	Unipolar og bipolar depresjon	Ukjent
NCT04497493	Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for the Treatment of Major Depressive Disorder	Major depression	Rekrutterer
ChiCTR1800019707	Exploring the rapid antidepressant effect and mechanism of transcranial direct current stimulation based on brain function network connection	Depression	Ikke påbegynt
Afasi			
NCT04142866	Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) With Verb Network Strengthening Treatment (VNeST) in Chronic Aphasia	Slag	Ikke påbegynt
NCT03773406	Timing of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Combined	Slag	Rekrutterer

	With Speech and Language Therapy (SLT)		
NCT03930121	Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Training Effectiveness in Chronic Post-Stroke Aphasia	Slag	Rekrutterer
NCT04920318	Enhancing Language Function in Primary Progressive Aphasia (PPA)	Primær progressiv afasi	Rekrutterer
NCT04134416	Brain Correlates of Multimodal Rehabilitation in Chronic Post-stroke Aphasia	Slag	Rekruttering ferdig
NCT04963803	Improving Aphasia Using Electrical Brain Stimulation	Slag	Rekrutterer
NCT03929432	Treatment Outcomes With tDCS in Post-Stroke Aphasia	Slag	Rekrutterer
NCT03887481	Determining the Influence of Atrophy on Efficacy of tDCS in Treating Primary Progressive Aphasia	Primær progressiv afasi	Rekrutterer
NCT04204356	The Effect of Non-invasive Brain Stimulation on Language Production in Post-stroke Aphasia	Slag	Rekruttering ferdig
NCT04166513	Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Language	Slag- eller tumor-indusert afasi	Rekrutterer
NCT04187391	The Effects of a Multimodal Approach for the Treatment of Primary Progressive Aphasia (ACROSS)	Primær progressiv afasi	Rekrutterer
NCT04122001	Effects of Electrical Stimulation on Verbal Learning in Typical and Atypical Alzheimer's Disease	Alzheimer og afasi	Rekrutterer
ChiCTR2100042112	Effect and mechanism of transcranial direct current stimulation combined with electroacupuncture on aphasia after stroke	Slag	Rekrutterer
NCT04644718	The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation and Speech Language Therapy to Improve Language Functioning in Arabic Speakers With Aphasia Post-Stroke	Slag	Ikke påbegynt
NCT04566731	Treating Primary Progressive Aphasia (PPA) Using tDCS	Primær progressiv afasi	Rekrutterer
NCT04486586	Effects of tDCS on Apraxia of Speech in Non-Fluent Primary Progressive Aphasia	Primær progressiv afasi	Rekrutterer
TCTR20200204007	Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in Treatment of Post-stroke Aphasia	Slag	Rekrutterer
NCT04432883	Targeted TDCS to Enhance Speech-Language Treatment Outcome in Persons With Chronic Post-Stroke Aphasia.	Slag	Rekrutterer
IRCT20190522043673N1	Effect of tDCS on post-stroke Broca's aphasia	Slag	Rekrutterer
NCT04046991	Treating Primary Progressive Aphasia (PPA) Using High-definition tDCS	Primær progressiv afasi	Rekrutterer

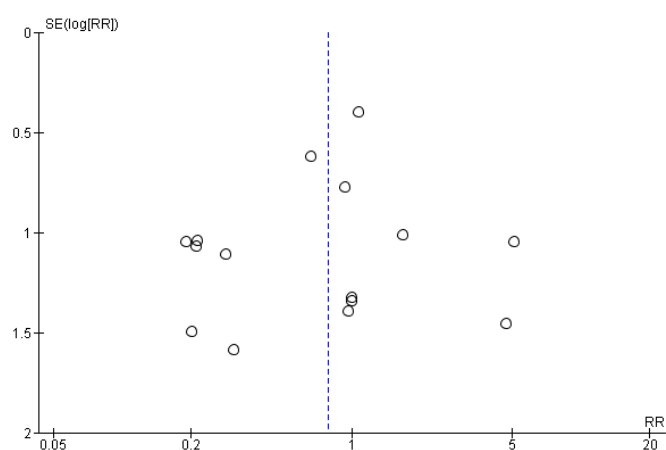
Vedlegg 6. Vurdering av publiseringskjevhet



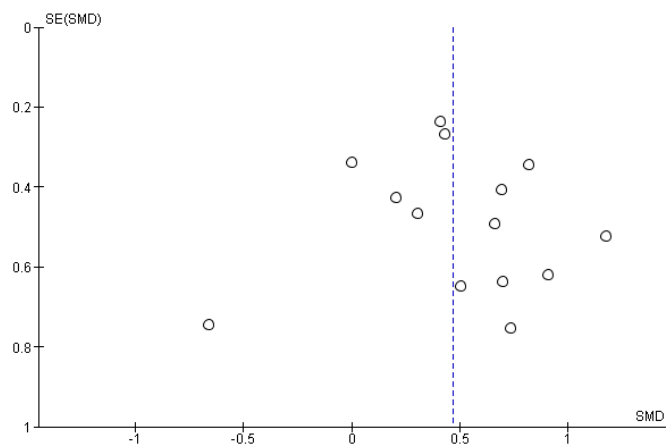
Figur 37. Funnel plot for utfallet *depresjonsskår* målt ved behandlingsslutt for sammenligningen tDCS vs sham-tDCS for depresjon.



Figur 38. Funnel plot for utfallet *responsrate* målt ved behandlingsslutt for sammenligningen tDCS vs sham-tDCS for depresjon.



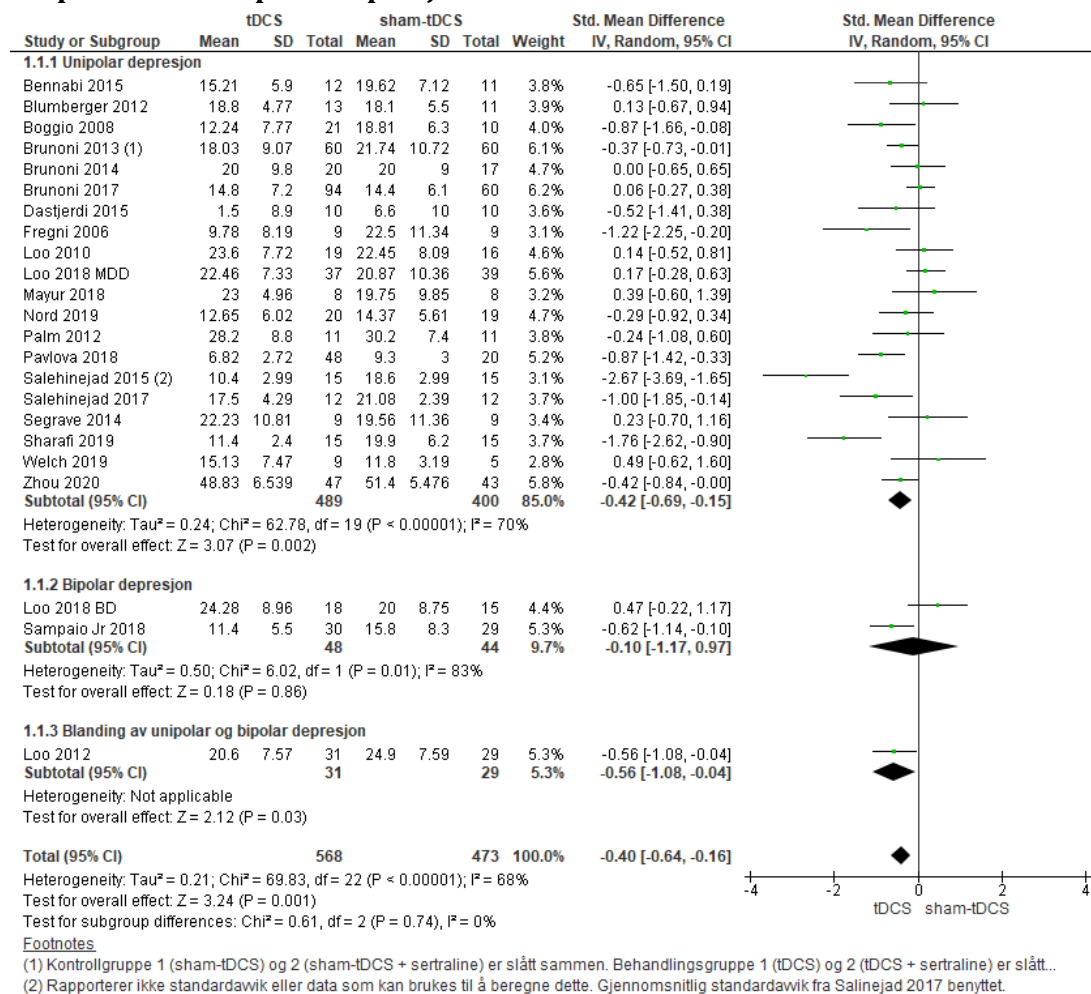
Figur 39. Funnel plot for utfallet *fracfall fra behandling* for sammenligningen tDCS vs sham-tDCS for depresjon.



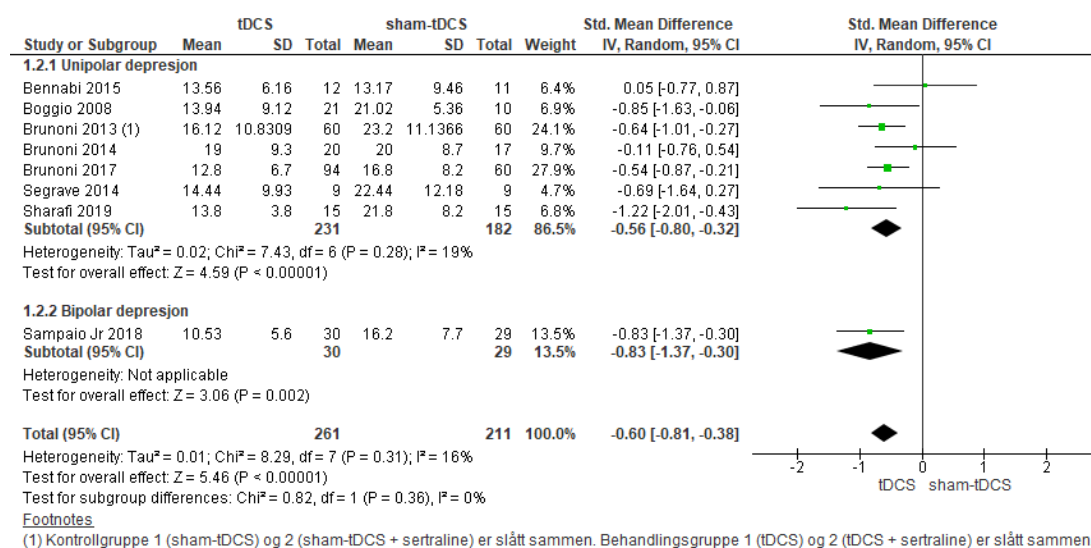
Figur 40. Funnel plot for utfallet *benevning av substantiv* målt ved behandlingsslutt for sammenligningen tDCS vs sham-tDCS for slagindusert afasi.

Vedlegg 7. Subgruppeanalyse of sensitivitetsanalyse

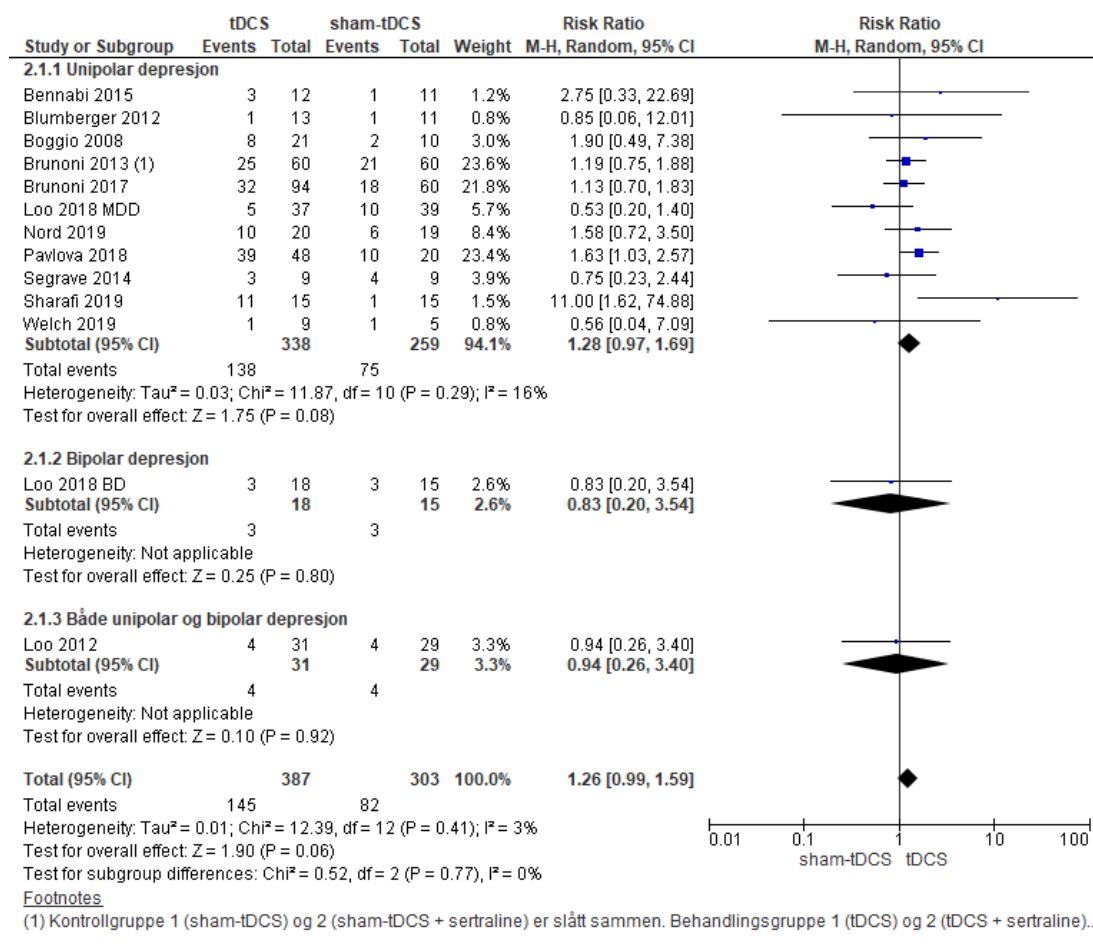
Unipolar versus bipolar depresjon



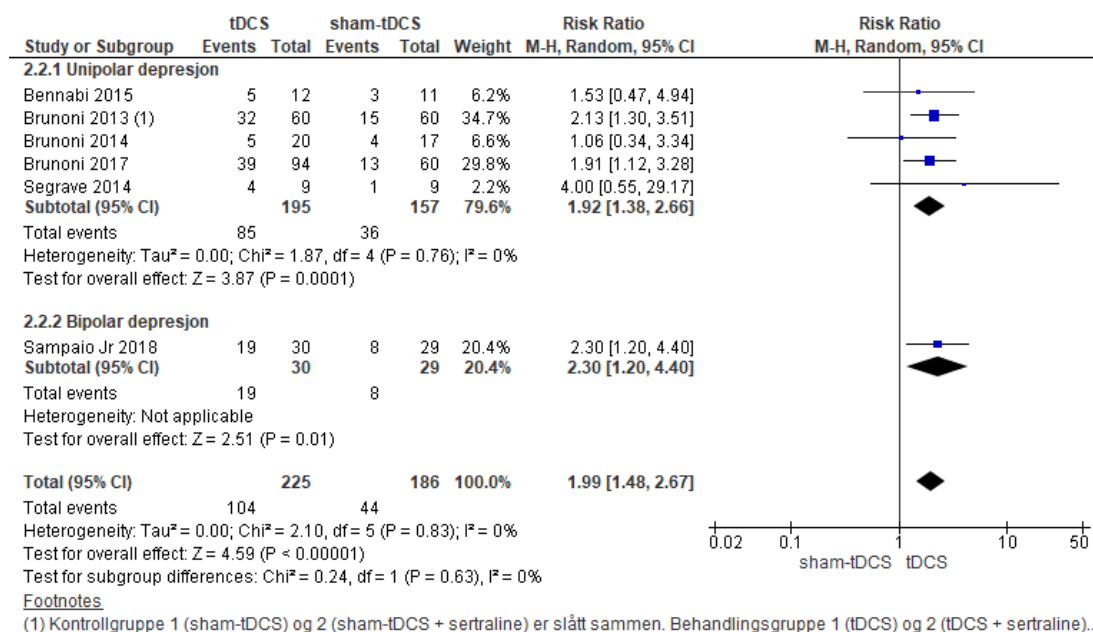
Figur 41. Depresjonsskår målt ved behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.



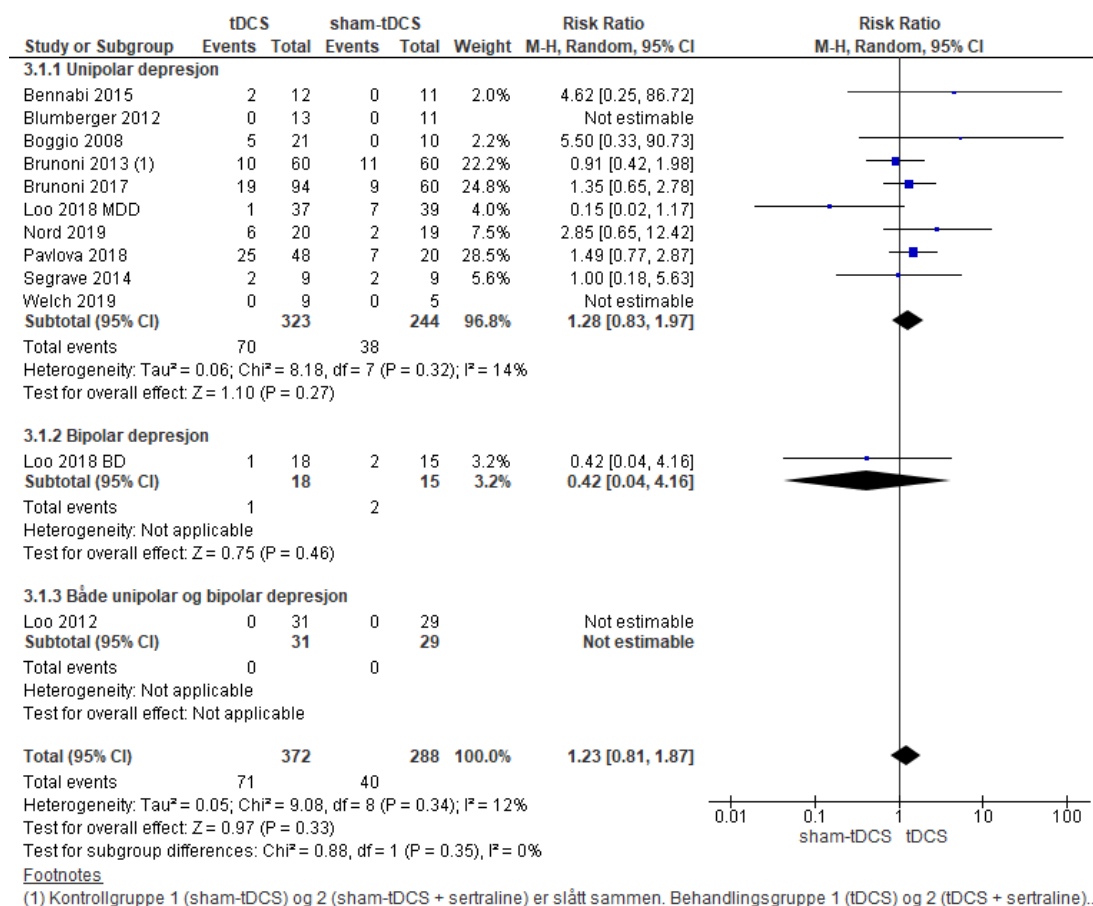
Figur 42. Depresjonsskår målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.



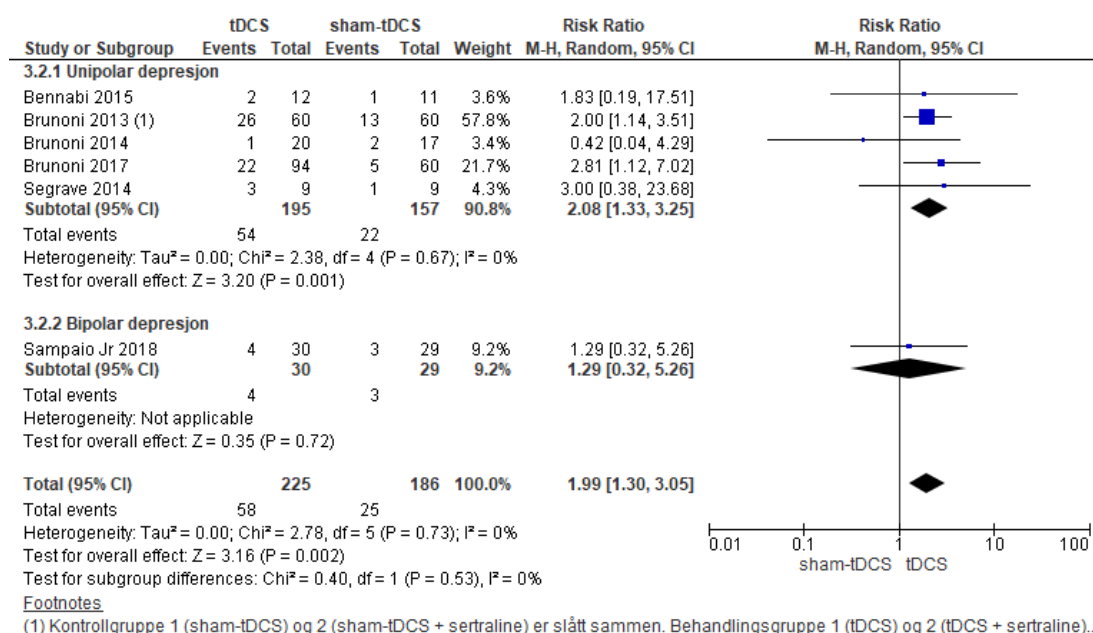
Figur 43. Respons målt ved behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.



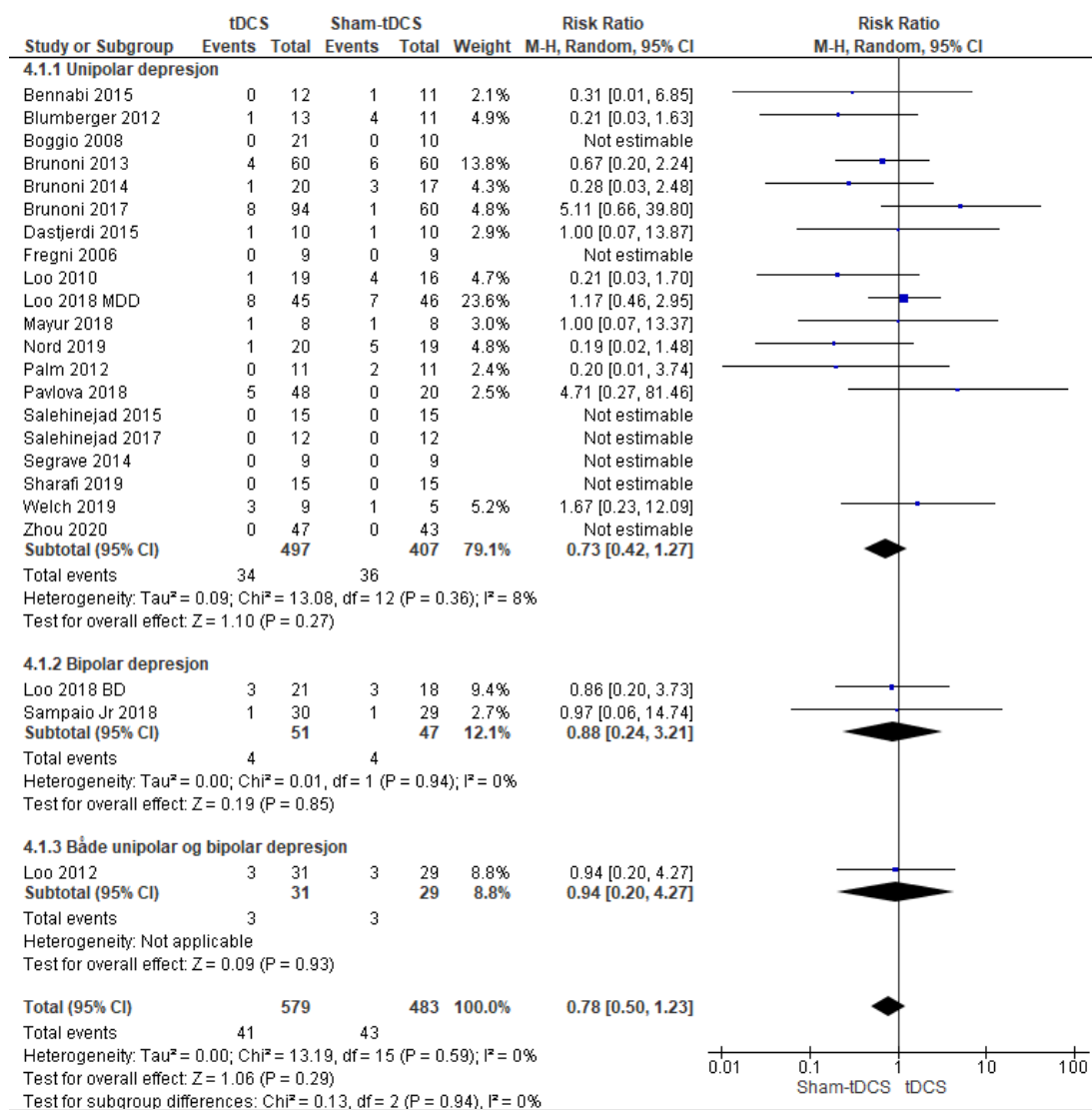
Figur 44. Respons målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.



Figur 45. Remisjon målt ved behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

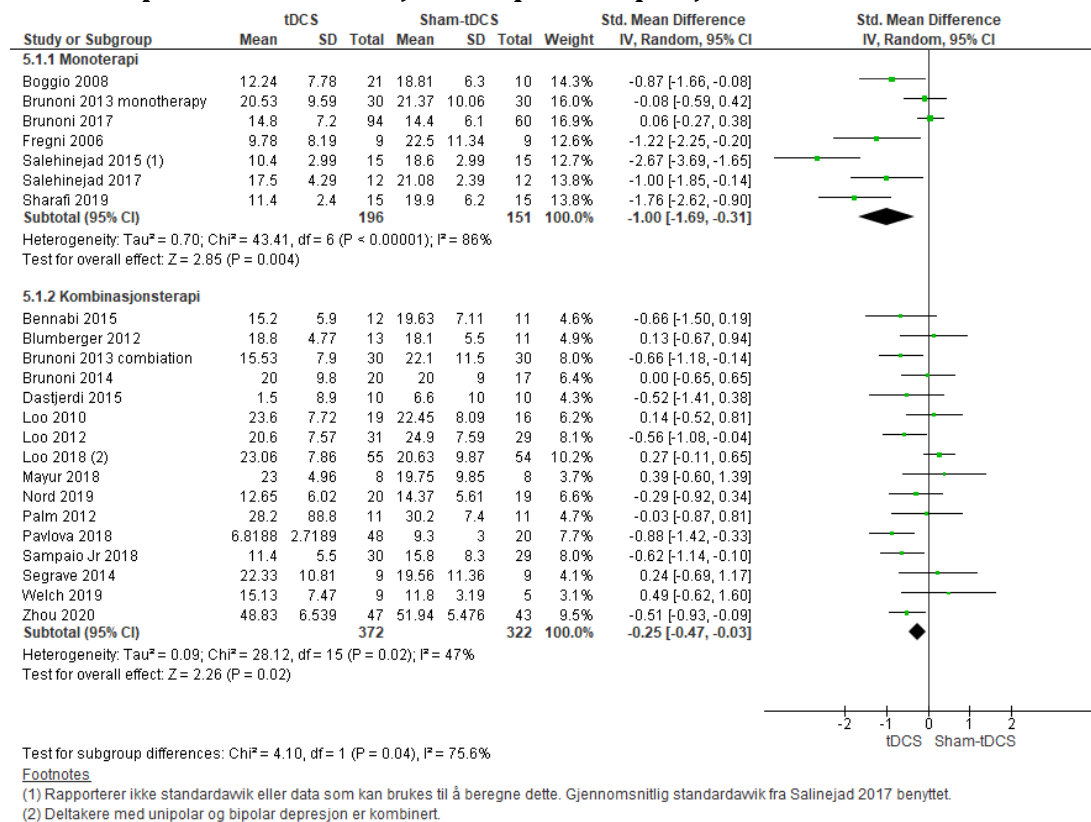


Figur 46. Remisjon målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.

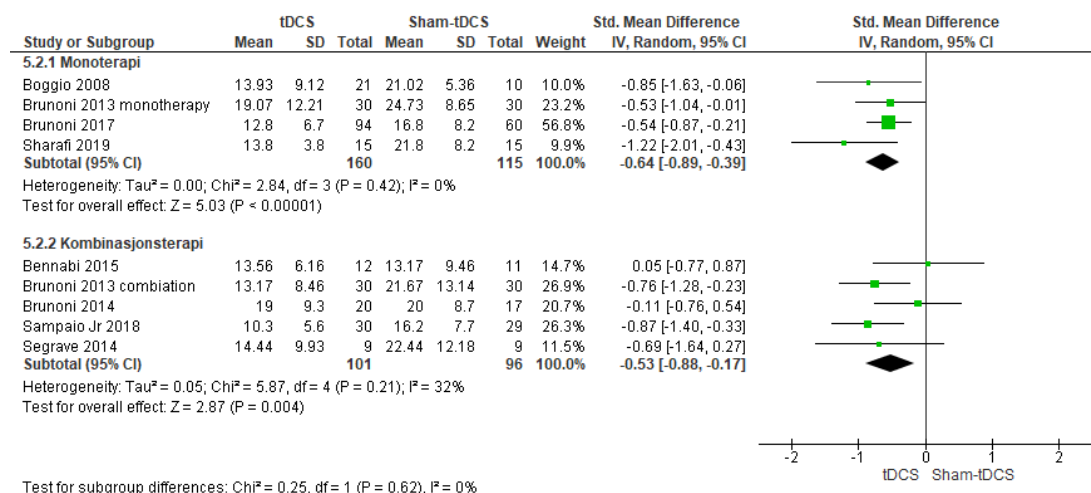


Figur 47. *Frafall fra behandling for deltakere med unipolar eller bipolar depresjon.*

Monoterapi versus kombinasjonsterapi ved depresjon

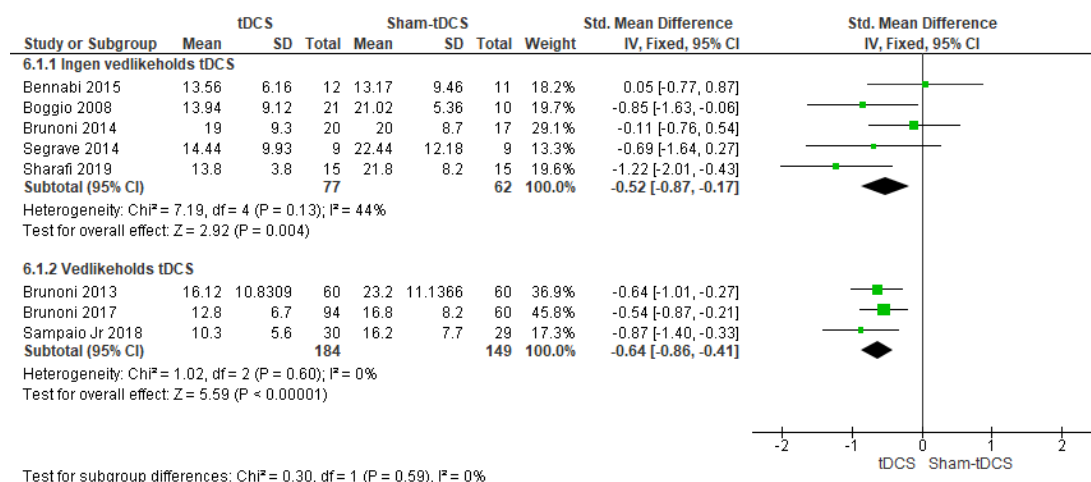


Figur 48. Depresjonsskår målt ved behandlingsslutt for deltakere som er gitt tDCS alene (monoterapi) eller tDCS i kombinasjon med annen behandling (kombinasjonsterapi).



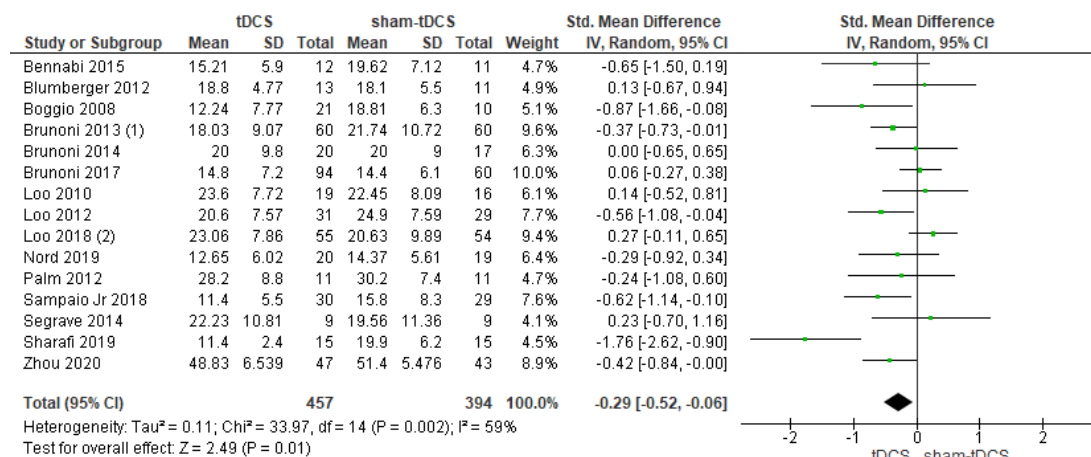
Figur 49. Depresjonsskår målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere som er gitt tDCS alene (monoterapi) eller tDCS i kombinasjon med antidepressiver (kombinasjonsterapi).

Vedlikeholds-tDCS versus ingen vedlikeholdsbehandling ved depresjon



Figur 50. Depresjonsskår målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere uten vedlikeholdsbehandling og for deltakere som er gitt tDCS vedlikeholdsbehandling i oppfølgingsperioden.

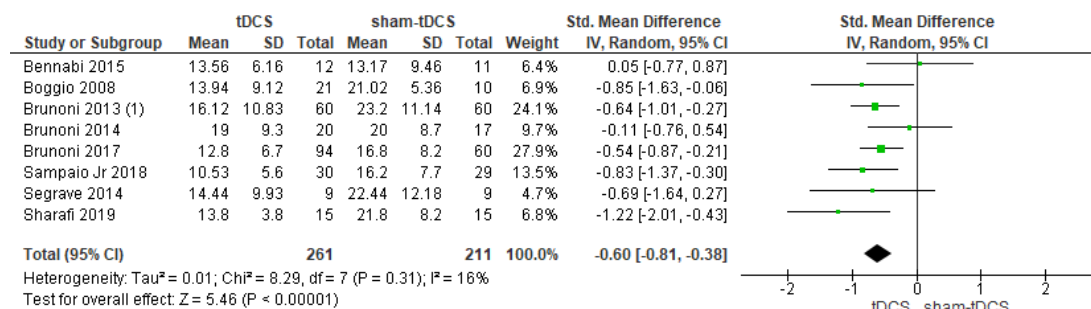
Sensitivitetsanalyse



Footnotes

- (1) Kontrollgruppe 1 (sham-tDCS) og 2 (sham-tDCS + sertraline) er slått sammen. Behandlingsgruppe 1 (tDCS) og 2 (tDCS + sertraline) er slått..
- (2) Deltakere med unipolar og bipolar depresjon er kombinert.

Figur 51. Depresjonsskår målt ved behandlingsslutt for deltakere som er gitt tDCS eller sham-tDCS. Studier med høy risiko for systematiske analyser er utelatt.

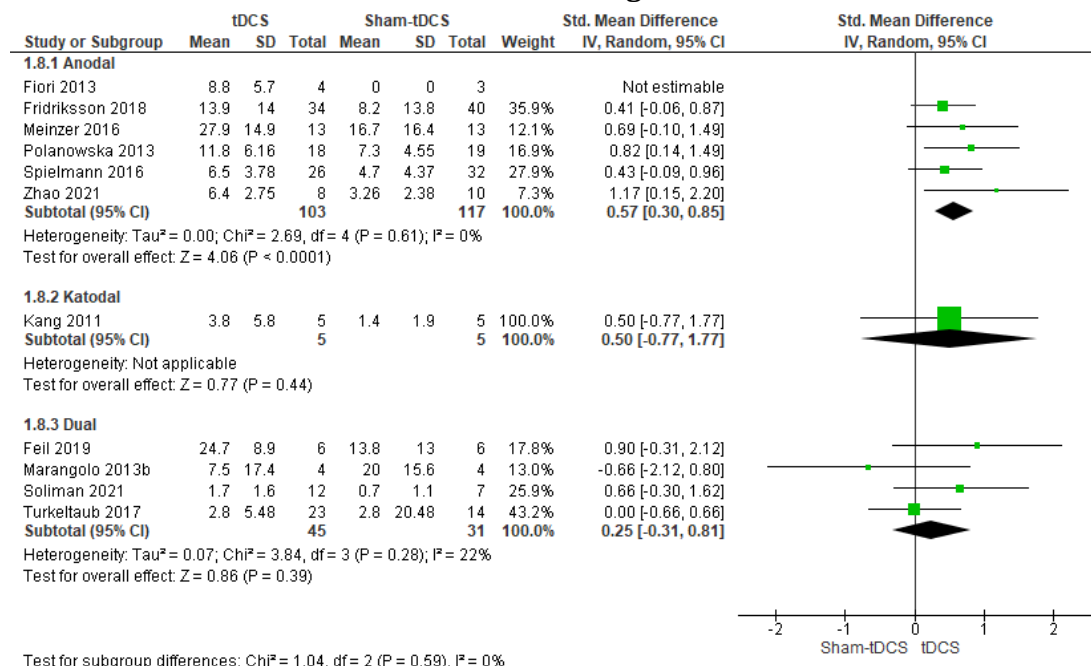


Footnotes

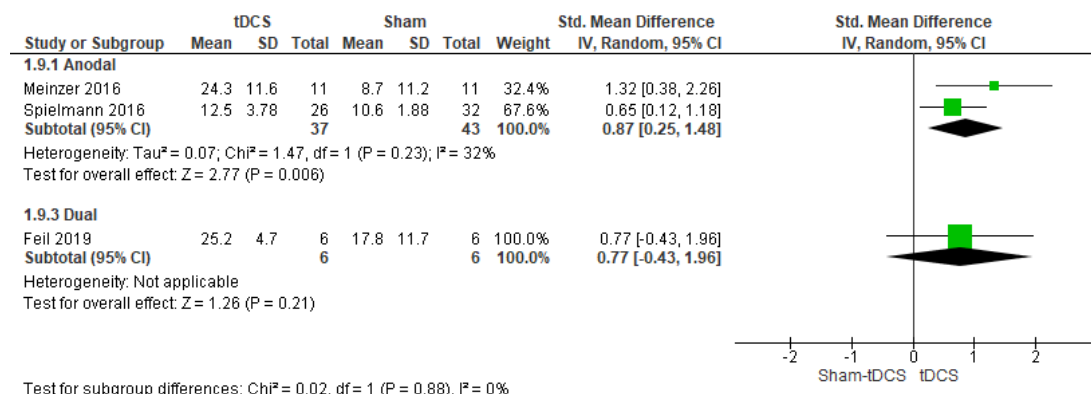
- (1) Kontrollgruppe 1 (sham-tDCS) og 2 (sham-tDCS + sertraline) er slått sammen. Behandlingsgruppe 1 (tDCS) og 2 (tDCS + sertraline) er slått..

Figur 52. Depresjonsskår målt 2-7 uker etter behandlingsslutt for deltakere som er gitt tDCS eller sham-tDCS. Studier med høy risiko for systematiske analyser er utelatt.

Anodal versus katodal versus dual tDCS for slagindusert afasi



Figur 53. Benevning av substantiv målt ved behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi gitt anodal, katodal eller dual tDCS.



Figur 54. Benevning av substantiv 1-6 måneder etter behandlingsslutt hos deltakere med slagindusert afasi gitt anodal, katodal eller dual tDCS.

Vedlegg 8. GRADE tabeller og statistisk styrkeberegning

Tabell 16. tDCS versus sham-tDCS for depresjon

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	tDCS	Sham-tDCS	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Depresjonsskår ved behandlingsslutt											
22	randomiserte studier	Ikke alvorlig ^a	alvorlig ^b	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	568	473	-	SMD 0,43 SD lavere (fra 0,68 lavere til 0,18 lavere)	⊕⊕○○ LAV
Depresjonsskår 2-7 uker etter behandlingsslutt											
8	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	261	211	-	SMD 0,60 SD lavere (fra 0,81 lavere til 0,38 lavere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Responstrate ved behandlingsslutt											
12	randomiserte studier	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	145/387 (38 %)	82/303 (27 %)	RR 1,25 (0,97 til 1,61)	68 flere per 1 000 (fra 8 færre til 165 flere)	⊕⊕○○ LAV
Responstrate 2-7 uker etter behandlingsslutt											
6	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	-	104/225 (46 %)	44/186 (24 %)	RR 1,99 (1,48 til 2,67)	234 flere per 1 000 (fra 114 flere til 395 flere)	⊕⊕⊕⊕ HØY
Remisjonsrate ved behandlingsslutt											
11	randomiserte studier	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^d	-	71/372 (19 %)	40/288 (14 %)	RR 1,22 (0,76 til 1,95)	31 flere per 1 000 (fra 33 færre til 132 flere)	⊕⊕○○ LAV
Remisjonsrate 2-7 uker etter behandlingsslutt											
6	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	58/225 (26 %)	25/186 (13 %)	RR 1,99 (1,30 til 3,05)	133 flere per 1 000 (fra 40 flere til 276 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Frafall fra behandling											
22	randomiserte studier	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^d	-	41/579 (7 %)	43/483 (9 %)	RR 0,78 (0,50 til 1,23)	20 færre per 1 000 (fra 45 færre til 20 flere)	⊕⊕○○ LAV

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Forklaringer

- Inkluderer flere studier med høy risiko for skjevheter. Sensitivitetsanalyse viste at studiene med høy risiko for skjevhet hadde liten betydning for effektestimaterne.
- Høy heterogenitet ($I^2 > 50\%$)
- Bredt konfidensintervall som omfatter større og mindre effekter
- Bredt konfidensintervall som omfatter både ingen effekt og effekt i begge retninger
- Høy og/eller uklar risiko for skjevheter i flere av studiene

Tabell 17. tDCS vs antidepressiver for depresjon

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	tDCS	antidepressiver	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Depresjonsskår ved behandlingsslutt											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	alvorlig ^b	-	198	196	-	SMD 0,17 SD høyere (fra 0,13 lavere til 0,47 høyere)	⊕⊕○○ LAV
Depresjonsskår 4-7 uker etter behandlingsslutt											
3	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	alvorlig ^b	-	169	168	-	SMD 0,21 SD høyere (fra 0,12 lavere til 0,53 høyere)	⊕⊕○○ LAV
Responstrate ved behandlingsslutt											
3	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	alvorlig ^b	-	48/153 (31 %)	60/149 (40 %)	RR 0,78 (0,58 til 1,06)	89 færre per 1 000 (fra 169 færre til 24 flere)	⊕⊕○○ LAV
Responstrate 4-7 uker etter behandlingsslutt											
3	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	alvorlig ^b	-	77/169 (46 %)	87/168 (52 %)	RR 0,86 (0,69 til 1,08)	73 færre per 1 000 (fra 161 færre til 41 flere)	⊕⊕○○ LAV
Remisjonsrate ved behandlingsslutt											
3	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	alvorlig ^{b,c}	-	28/153 (18 %)	31/149 (21 %)	RR 0,88 (0,55 til 1,40)	25 færre per 1 000 (fra 94 færre til 83 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Remisjonsrate 4-7 uker etter behandlingsslutt											
3	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	alvorlig ^b	-	50/169 (30 %)	59/168 (35 %)	RR 0,85 (0,61 til 1,19)	53 færre per 1 000 (fra 137 færre til 67 flere)	⊕⊕○○ LAV
Frafall fra behandling											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	veldig alvorlig ^d	-	24/198 (12 %)	22/196 (11 %)	RR 1,08 (0,63 til 1,86)	9 flere per 1 000 (fra 42 færre til 97 flere)	⊕○○○ SVÆRT LAV

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Forklaringer

- a. De fire inkluderte studiene bruker kun tre antidepressiver (sertralin, escitalopram og venlafaksin). Behandlingstidene på 4-7 uker er sannsynligvis for korte for at antidepressivene skal ha full effekt, og dosene som er brukt for sertralin er lavere enn det som er vanlig praksis i Norge. Samlet gir disse forholdene en begrenset overføringsverdi til klinisk praksis i Norge
- b. Bredt konfidensintervall som omfatter både ingen effekt og effekt i begge retninger
- c. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse (se beregning under)
- d. Veldig bredt konfidensintervall som omfatter både ingen effekt og effekt i begge retninger

Tabell 18. tDCS vs sham-tDCS for slagindusert afasi

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studie-design	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	tDCS	Sham-tDCS	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Funksjonell kommunikasjon ved behandlingsslutt											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	-	64	59	-	SMD 0,25 SD høyere (fra 0,12 lavere til 0,62 høyere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Funksjonell kommunikasjon 1-6 måneder etter behandlingsslutt											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	-	50	53	-	SMD 0,29 SD høyere (fra 0,11 lavere til 0,69 høyere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Benevning av substantiv ved behandlingsslutt											
15	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	190	179	-	SMD 0,47 SD høyere (fra 0,25 høyere til 0,68 høyere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Benevning av substantiv 1-6 måneder etter behandlingsslutt											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^c	-	53	60	-	SMD 0,66 SD høyere (fra 0,27 høyere til 1,12 høyere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Benevning av verb ved behandlingsslutt											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{a,d}	-	17	16	-	SMD 0,37 SD høyere (fra 0,33 lavere til 1,08 høyere)	⊕⊕○○ LAV
Benevning av verb 1-6 måneder etter behandlingsslutt											
1	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{a,d}	-	6	6	-	SMD 0,94 SD høyere (fra 0,28 lavere til 2,16 høyere)	⊕⊕○○ LAV
Frafall fra behandling og alvorlige bivirkninger											
20	randomiserte studier	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^a	-	13/229 (6 %)	14/199 (7 %)	RR 0,69 (0,35 til 1,35)	22 færre per 1 000 (fra 46 færre til 25 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Forklaringer

- a. Bredt konfidensintervall som omfatter både ingen effekt og effekt i begge retninger
- b. Bredt konfidensintervall som omfatter ingen, liten og middels effekt
- c. Bredt konfidensintervall som omfatter liten, middels og høy effekt
- d. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse (se beregning under)

Tabell 19. tDCS vs sham-tDCS for primær progressiv afasi

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. deltakere		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	tDCS	Sham-tDCS	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Funksjonell kommunikasjon ved behandlingsslutt											
1	randomiserte studier	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{b,c}	-	8	8	-	SMD 0,32 SD høyere (fra 0,67 lavere til 1,31 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Funksjonell kommunikasjon 10 uker etter behandlingsslutt											
1	randomiserte studier	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{b,c}	-	8	8	-	SMD 0,02 SD høyere (fra 0,96 lavere til 1,00 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Benevning av substantiv ved behandlingsslutt											
2	randomiserte studier	alvorlig ^a	alvorlig ^d	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{b,c}	-	20	20	-	SMD 0,47 SD høyere (fra 0,25 lavere til 0,68 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Benevning av substantiv 8-10 uker etter behandlingsslutt											
1	randomiserte studier	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{b,c}	-	8	8	-	SMD 0,61 SD høyere (fra 0,40 lavere til 1,62 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Benevning av verb ved behandlingsslutt											
1	randomiserte studier	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{b,c}	-	5	5	-	SMD 1,24 SD høyere (fra 0,18 lavere til 2,66 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Benevning av verb 2 måneder etter behandlingsslutt											
1	randomiserte studier	alvorlig ^e	ikke alvorlig	ikke alvorlig	veldig alvorlig ^{b,c}	-	3	5	-	SMD 1,15 SD høyere (fra 0,48 lavere til 2,79 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV
Frafall fra behandling											
2	randomiserte studier	alvorlig ^a				-	0/20 (0 %)	0/20 (0 %)	ikke beregnet	ikke beregnet	

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Forklaringer

- a. Uklar randomiseringsprosedyre og manglende protokoll
 - b. Bredt konfidensintervall som omfatter både ingen effekt og effekt i begge retninger
 - c. Færre deltakere enn optimal informasjonsstørrelse (se beregning under)
 - d. Ikke-overlappende konfidensintervaller, I²=90 %
 - e. Bredt konfidensintervall som omfatter ingen, liten og middels effekt
- f. Uklar randomiseringsprosedyre

Statistisk styrkeberegning

For å vurdere om antall deltakere som var inkludert i metaanalysene var tilstrekkelig høyt til å kunne detektere klinisk relevante forskjeller, beregnet vi «optimal informasjonsstørrelse (OIS)» for utvalgte utfallsmål. Vi benyttet standard statistisk styrkeberegning med $\alpha = 0,05$ og $\beta = 0,2$ for alle beregningene.

Studiene som undersøkte effekten av tDCS for depresjon brukte forskjellige depresjonsskalaer. Vi brukte depresjonsskalaen MADRS for å beregne OIS fordi minste klinisk relevante forskjell er etablert for MADRS og er på 2 enheter (80). Vi brukte denne verdien og antok at kontrollgruppen ville ha en gjennomsnittlig MADRS-skåre på 22 og standardavvik på 4 i tråd med den største inkluderte primærstudien som målte depresjonssymptomer med MADRS (61). Basert på disse antakelsene beregnet vi at 126 deltakere var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i depresjonsskår.

Responsrate ble definert som andelen deltakere med >50 % reduksjon i depresjonsskår. Responsraten var ~25 % i kontrollgruppen og vi antok at en responsrate i behandlingsgruppen på 40 % ville innebære en klinisk relevant forskjell. Basert på disse antakelsene beregnet vi at 303 deltakere var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i responsrate.

Remisjonsrate ble definert som andelen deltakere med depresjonsskår under en bestemt terskelverdi (for eksempel MADRS <10). Remisjonsraten var ~13 % i kontrollgruppen og vi antok at en remisjonsrate i behandlingsgruppen på 25 % ville innebære en klinisk relevant forskjell. Basert på disse antakelsene beregnet vi at 334 deltakere var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i remisjonsrate.

Studiene som undersøkte effekten av tDCS for afasi brukte forskjellige tester for funksjonell kommunikasjon. Vi brukte Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT) til å beregne OIS fordi minste klinisk relevante forskjell er etablert for ANELT og er på 8 enheter (81). Vi brukte denne verdien og antok at kontrollgruppen ville ha en gjennomsnittlig ANELT-skåre på 32 og standardavvik på 11 i tråd med den største inkluderte primærstudien som målte funksjonell kommunikasjon med ANELT (12;82). Basert på disse antakelsene beregnet vi at 60 deltakere var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i funksjonell kommunikasjon.

Studiene som undersøkte effekten av tDCS for afasi brukte forskjellige tester for benevnning. Vi brukte Boston Naming Test (BNT) til å beregne OIS fordi minste klinisk relevante forandringen er etablert for BNT og er på 3,3 enheter (83). Vi brukte denne verdien og antok at kontrollgruppen ville ha en gjennomsnittlig BNT på 4,7 og standardavvik på 4,4 i tråd med den største inkluderte primærstudien som målte BNT (12;82). Basert på disse antakelsene beregnet vi at 56 deltakere var nødvendig for å måle en klinisk relevant forskjell i benevnning.

Utgitt av Folkehelseinstituttet

April 2022

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no