

Komplekse interventioner i medicinsk forskning

Eik Dybboe Bjerre¹ & Anders Blædel Gottlieb Hansen²

STATUSARTIKEL

1) Universitetshospita-
lernes Center for
Sundhedsfaglig
Forskning,
Rigshospitalet
2) Strategisk
Forsknings- og
Udviklingsunderstøt-
telse, Professionshøj-
skolen Metropol

Ugeskr Læger
2018;180:V06170479

Komplekse sammenhænge mellem patienter, sundhedsprofessionelle og organisationer påvirker medicinsk forskning. Et studie publiceret i BMJ viser, at informationer om de ingredienser, der indgår i interventionerne, mangler i halvdelen af de forsøg, som er publiceret om ikkefarmakologiske interventioner i anerkendte tidsskrifter [1]. Inden for det onkologiske felt er det påvist, at der kun i 11% af publikationerne i de bedste onkologiske tidsskrifter rapporteres om de nødvendige elementer for, at man vil kunne tilbyde egne patienter den pågældende intervention [2]. Ovenstående illustrerer den udfordring, at klinikere skal behandle evidensbaseret, men ofte mangler den viden, som er afgørende for patientens effekt af interventionen. Formålet med denne artikel er at præsentere begrebet komplekse interventioner for danske læger. Komplekse interventioner er defineret af det engelske forskningsråd Medical Research Council (MRC), som i 2000 udgav en retningslinje for udvikling og evaluering af lodtrækningsstudier af komplekse interventioner, der var inspireret af faserne i udvikling og afprøvning af medicin [3, 4]. Rammen blev i 2006 revideret i en mere iterativ retning, anskueliggjort i en model med fire hovedfaser: udvikling, pilottest, evaluering og implementering af interventioner (Figur 1) [5, 6]. Komplekse interventioner kan defineres som interventioner, der har

flere interagerende komponenter. Interventioner kan ikke entydigt beskrives som enten komplekse eller simple, men kan i højere grad kategoriseres som hørende til en ende af et spektrum end en egentlig klart defineret kategori [7]. Et eksempel på en simpel intervention er indgift af adrenalin ved anafylaksi, hvor leveringen ikke ændrer virkningsmekanismerne. Modsat er fysisk og opgaveorienteret træning i rehabiliteringen af patienter efter apopleksi et eksempel på en kompleks intervention, hvor netop leveringen kan påvirke interventionen [8, 9]. Eksemplet udfoldes i Figur 2. Se Tabel 1 for yderligere karakteristika ved komplekse interventioner.

HVORDAN UDVIKLER MAN EN KOMPLEKS INTERVENTION?

MRC oplister tre faser i udviklingen af en kompleks intervention: 1) identifikation af evidensgrundlaget, 2) inddragelse af relevant teori og 3) opsætning af en model for mulige årsagsmekanismer på relevante endemål [5]. I følgende afsnit vil *Wight et al's* sekstrinsramme »Six steps in quality intervention development« blive brugt til at udfolde MRC's faser [10]. Selvom udviklingen af forståelsesmæssige grunde i denne artikel beskrives lineært med start i en idefase og afslutning med evaluering, er det vigtigt at se processen som iterativ med en kontinuerlig vekselvirkning mellem metoder, hvor kvalitative metoder bruges til at afdække de professionelles og brugernes perspektiv [11, 12]. Samtidig er det afgørende for udviklingen af en succesfuld intervention, at både evaluerings- og implementeringsovervejelser allerede gøres i udviklingsfasen ved at stille spørgsmål som: Hvordan og igennem hvilke mekanismer virker den? Og af hvem og hvordan skal den anvendes [5, 13, 14]?

Identifikation af evidensgrundlaget

Det er centralt at foretage et grundigt litteraturstudie for at kunne legitimere udviklingen af enhver ny intervention, simpel eller kompleks, og placere et nyt studie i konteksten af andre publicerede og igangværende forsøg, herunder at sandsynliggøre, at interventionen kan være effektiv og omkostningseffektiv [5]. I denne fase defineres det problem, der skal løses, og der foretages

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Komplekse interventioner er defineret af det engelske forskningsråd Medical Research Council og er en ramme for udvikling, pilottest, evaluering og implementering af interventioner.
- ▶ Ved udvikling og analyse af komplekse interventioner skal der:
 - Inddrages teori om årsags- og kontekstfaktorer (udvikles en programteori)
 - Foretages statistiske test af delelementer i programteorien
 - Foretages mediations- og moderationsanalyse
 - Gennemføres procesevaluering.
- ▶ Ved at have opmærksomhed på hvorfor, hvordan og for hvilken patientgruppe en intervention virker, kan komplekse interventioner som begreb medvirke til sikre mere effektive interventioner.

en identifikation af årsags- og kontekstfaktorer, der kan ændres [10]. Både synteser af kvalitativ forskning [15] og såkaldte *mixed methods reviews* kan være relevante ud over traditionelle interventionsstudier [16].

Inddragelse af teori

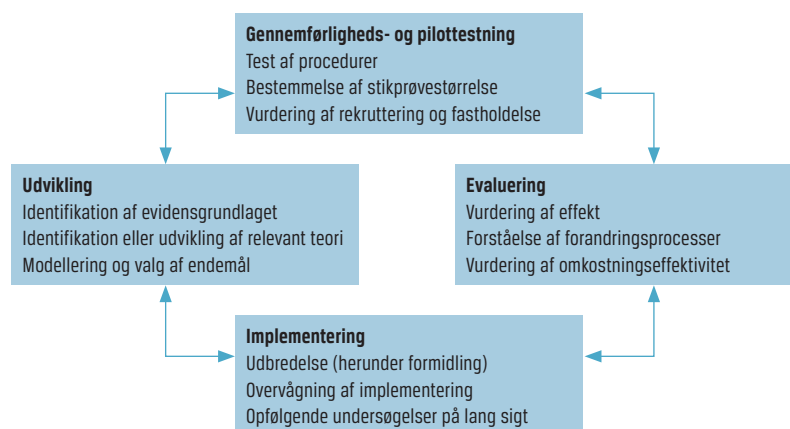
Det er nødvendigt at bruge teori i udviklingen af en kompleks intervention, fordi man dermed bliver i stand til at eksplicite og forklare, hvordan man forestiller sig, at interventionen vil virke [17]. Teori kan defineres som et sæt analytiske principper eller udsagn, der strukturerer vores observationer, forståelse og forklaring af verden. Med andre ord bruges teori til at forklare, hvordan og hvorfor bestemte forhold leder til bestemte begivenheder [18]. På det mest abstrakte niveau finder vi *grand theories*, f.eks. en teori om social ulighed. På det mere konkrete niveau finder vi *middle range theories*, som kan forklare mere begrænsede fænomener; et eksempel er Banduras teori om betydningen af *self-efficacy* (troen på at kunne udøve kontrol over eget liv) ved adfærdsændringer. På det mest konkrete niveau, den enkelte intervention, finder vi f.eks. opstilling af en programteori, der bruges til at belyse, hvad interventionens kausale mekanismer er (hvorfor og hvordan den virker), samt hvilke kontekstuelle betingelser der skal være til stede, for at interventionen kan virke [17, 19].

Modellering

Muligheden for at reproducere en kompleks intervention hænger sammen med, hvor eksplicit virkningsmekanismerne og teorien bag den er udspecificeret, og derfor er dette aspekt vigtigt. For at tydeliggøre antagelserne om effekten bag en intervention og øge forståelsen af, hvilke kausale virkningsmekanismer og kom-

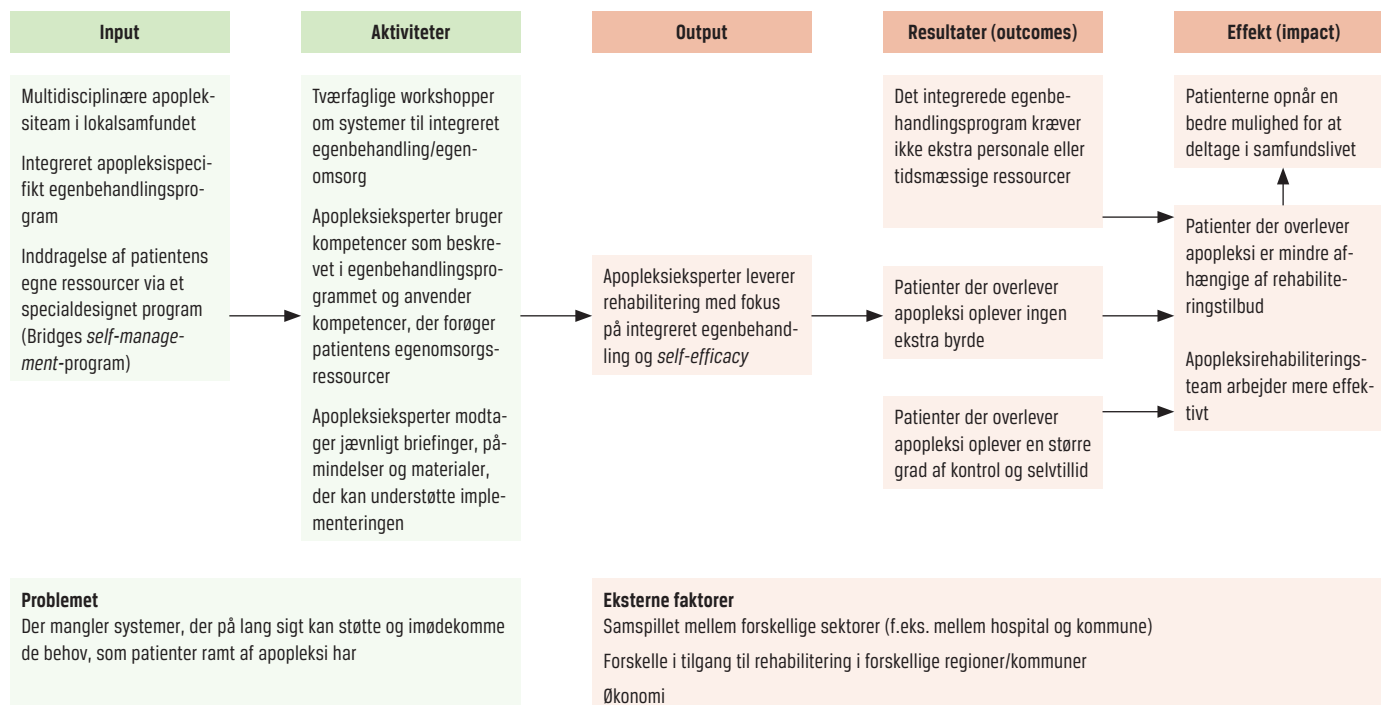
FIGUR 1

Medical Research Councils ramme for udvikling, pilottest, evaluering og implementering af komplekse interventioner. Oversat fra [6].



FIGUR 2

Eksempel på en logisk model af en kompleks intervention (fysisk orienteret og opgaveorienteret træning i rehabiliteringen af patienter efter apopleksi). Oversat og tilpasset fra [9].



ponenter der giver interventionen sin effekt, kan det anbefales at benytte modellering af interventionens processer og endemål [20]. Modellering kan foregå i form af udviklingen af en programteori, som illustreres grafisk, og hvor delelementerne potentielt kan testes statistisk [13, 21]. Programteori er en samlende betegnelse for forandringsteori og logiske modeller [13]. Logiske modeller illustrerer sammenhænge mellem input/ressourcer, aktiviteter, output, resultater (*outcome*) og effekt (*impact*). De mere komplekse modeller kan bruges til at guide design og evaluering af interventionen [10, 20, 21]. Forandringsteori er en udbygning af logiske modeller og viser den kausale kæde af aktiviteter, der er påkrævet for at skabe et positivt udfald, og hvilke aktiviteter der skaber forandring, og hvordan disse hænger sammen med de ønskede udfald [13, 22]. Modeller kan være fordelagtige i en indledende designfase, hvor interessenter skal involveres. Udviklingen af en model kan udstille potentielle konflikter og modsigelser i årsagskæder samt udstille, hvor interessenterne

har forskellige opfattelser af intentionen med interventionen [23]. Et opmærksomhedspunkt ved brugen af modeller er, at man ved at benytte dem kan have tendens til at oversimplificere årsagssammenhænge og fremstille disse lineært i et grafisk format, hvor der ikke tages højde for de mere komplekse typer af årsagskæder [21]. Modellering skal helt overordnet forstås som et forsøg på at »åbne den sorte boks«, således at vi kan gennemskue, hvordan interventioner, som er beskrevet i videnskabelige studier, kan tages i brug i helt almindelig praksis. Se Figur 2 for en logisk model af en kompleks intervention.

ANALYSE AF KOMPLEKSE INTERVENTIONER

De særlige analyseovervejelser, der hører til komplekse interventioner, bygger, som beskrevet i de foregående afsnit, på teoretiske overvejelser om, hvordan den intervention, der undersøges, virker. Analyserne gentages løbende i de forskellige undersøgelsesfaser, som en intervention gennemgår for netop at understøtte både udvikling og efterfølgende afrapportering. To afgrænsede spørgsmål kan og bør stilles: 1) Er der elementer i leveringen af interventionen, der er årsag til det, vi kalder effekten? og 2) Har nogle deltagere større eller mindre effekt?

For at afdække hvorfor og hvordan forskellige komplekse interventioner er effektfulde, vil vi bruge et tænkt eksempel med en træningsintervention til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). En mediator, en komponent, der er nødvendig, for at interventionen er effektiv ved en patient, kunne f.eks. være *self-efficacy*. Hvis *self-efficacy* har afgørende indflydelse på udfaldet af endemålet i studiet, skal følgende tre konditioner være opfyldt: 1) *Self-efficacy* bliver påvirket af den intervention, som patienten er allokeret til, og 2) *self-efficacy* vil samtidig påvirke endemålet, i dette tilfælde antallet af eksacerbationer. Den tredje ting, der skal være opfyldt, for at *self-efficacy* kan defineres som en mediator, og dermed en del af årsagskæden, er, at når vi i statistiske analyser justerer med en numerisk værdi (et tal) for graden af *self-efficacy*, vil effekten af træningsinterventionen blive mindre, og ved fuld mediation vil effekten helt forsvinde. Dette vil give den vigtige kliniske viden, at patienten skal have en vis grad af *self-efficacy*, for at antallet af eksacerbationer skal kunne påvirkes af træning. Mediationsanalyse udføres rent praktisk som en serie af regressionsanalyser [24].

Det kan også være interessant at blive klog på, for hvem og under hvilke omstændigheder en intervention virker. Til dette bruges moderationsanalyse. Her kan det f.eks. inden forsøgets start antages, at alder muligvis har indflydelse på effektgraden. I ovenstående eksempel kunne det være, at fysisk træning har større eller mindre effekt for de ældste patienter med KOL.

TABEL 1

Karakteristika ved en kompleks intervention. Tilpasset fra [6].

Interaktion mellem forskellige komponenter både i interventions- og kontrolgruppe
Krav om forskellige opgaver af forskellig sværhedsgrad fra leverandører af interventionen
Forskellig sværhedsgrad af påkrævede adfædsændringer hos modtagere af interventionen
Oftentimes flere forskellige endemål, f.eks. livskvalitet, fysiologiske udfald og processer, patienttilfredshed med behandlingen
Behov for fleksibilitet mhp. at interventionen kan skræddersys til lokale forhold frem for at være standardiseret

TABEL 2

Om procesevalueringer.

Formål

Implementering: Hvad og hvordan skete det?
Hvad er de aktive virkningsmekanismer i interventionen?
Hvordan har konteksten påvirket implementeringen og effekten af interventionen?
"Åbne op for den sorte boks", i.e. undersøge om der var tale om teori/program fejl vs. implementeringsfejl
Give feedback til hvordan interventioner kan forbedres og minimere faldgruber ved gentagelse af en given intervention i anden kontekst
Fortolke en interventions endemål
Bidrage til at konkludere om generaliserbarhed, anvendelighed og overførbare af en intervention
Fastså <i>fidelity</i> : Var interventionen leveret som planlagt?

Spørgsmål i en procesevaluering

Hvordan og hvorfor virker/virker ikke denne intervention?
Hvilke komponenter (den aktive ingrediens) er ansvarlige for effekten/manglende effekt?
Hvad er de kausale mekanismer?
Kan vi skræddersy interventionen så den er mere effektiv over for bestemte patientgrupper?
Kan vi identificere implementeringsproblemer?
Hvordan var interventionen planlagt og gennemført?
Hvilke kontekstuelle faktorer påvirker implementeringen og endemål? [23, 27, 28]

Moderation er, når en ændringsstørrelse hos en forsøgsdeltager, der er allokeret til træning, afhænger af vores moderationsvariabel, i dette tilfælde alder [24].

Særlige overvejelser gør sig gældende, når der skal laves systematiske review af studier af komplekse interventioner, i forhold til både protokoludarbejdelse, analytisk tilgang og afrapportering. For uddybning henvises til [25, 26].

PROCESEVALUERING I KOMPLEKSE INTERVENTIONER

Da kvantitative og kvalitative analysemetoder har til formål at udforske helt separate forskningsspørgsmål, er begge metoder berettiget i analyse af komplekse interventioner. Kvalitative analyser kan bruges til udforskning af processer, herunder afdækning af viden, værdier, præferencer og behov hos patienter og sundhedsudbydere [12]. Det er ofte vigtigt at vide, hvordan beslutningstagere, det sundhedsprofessionelle personale, der leverer interventionen – og selvfølgelig forsøgsdeltagere – oplever interventionen. Implementeringen i praksis er kun mulig, hvis man har indsigt i, hvordan den nye intervention har påvirket (og er blevet påvirket) af konteksten, og af den grund anbefaler MRC at integrere en løbende procesevaluering parallelt med et primært effektstudie [23, 27]. En procesevaluering kan antage mange former, og der kan bruges både kvalitative (f.eks. interview) og kvantitative data (f.eks. spørgeskemaer) som grundlag [27]. Fokus er her på, hvilke omstændigheder der gjorde, at interventionen virkede eller ikke virkede og at åbne »den sorte boks«. Dette kan være særligt vigtigt ved et succesfuldt afviklet lodtrækningsforsøg med nulresultat, grundet ringe implementering af intervention (Tabel 2) [28].

Et eksempel på en procesevaluering er et lodtrækningsstudie, der undersøger *pulmonary rehabilitation* for patienter med KOL. Her evalueres, i hvor høj grad implementeringen af den protokollerede intervention er lykkedes, og hvilken betydning konteksten havde for denne. I forskningsprotokollen er der beskrevet procedurer for, hvordan implementeringen løbende overvåges, og med hvilke redskaber det sker. Efter afslutningen af studiet administreredes et spørgeskema for at evaluere, hvorvidt personalet fandt interventionen værdifuld og kunne integrere den i deres daglige praksis [29].

AFSLUTNING

Afslutningsvis er det vigtigt at slå fast, hvad man som læser bør kunne forvente af en publikation, der afdækker effekten af en intervention. I retningslinjen »*Better reporting of interventions: template for intervention description and replication checklist and guide*« [30] oplystes de mest relevante punkter til afprøvning/implementering i egen praksis. I denne artikel har vi søgt at

beskrive det kontinuum, der er mellem en simpel og en kompleks intervention, og hvilke overvejelser, forskningsmæssige og lavpraktiske, der bør gøres for at implementere evidensbaseret interventioner i det daglige arbejde.

SUMMARY

Eik Dybboe Bjerre & Anders Blædel Gottlieb Hansen:

Complex interventions in medical research

Ugeskr Læger 2018;180:V06170479

Complex interventions consist of multiple components, which interact to create intervention effects. Thus, special attention is required concerning the development, the pilot testing, the evaluation and the scientific reporting. Inadequate recognition of the complexity of these interventions by clinicians and researchers may unintentionally prevent implementation of the results of complex interventions. We present a framework, which highlights aspects of the development, the modelling and the analysis of complex interventions, so that clinicians and researchers can untangle "the black box" of these clinical trials.

KORRESPONDANCE: Anders Blædel Gottlieb Hansen.

E-mail: abgh@phmetropol.dk

ANTAGET: 20. december 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hoffmann T, Eructi C, Glasziou P. Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ* 2013;347:f3755.
- Duff J, Leather H, Walden E et al. Adequacy of published oncology randomised controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:702-5.
- Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000;321:694-6.
- A framework for the development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. Medical Research Council, 2000:1-18.
- Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: new guidance. Prepared on behalf of the Medical Research Council. Medical Research Council, 2006.
- Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008;337:a1655.
- Petticrew M. When are complex interventions "complex"? When are simple interventions "simple"? *Eur J Public Health* 2011;21:397-8.
- Jones F, Gage H, Drummond A et al. Feasibility study of an integrated stroke self-management programme: a cluster-randomised controlled trial. *BMJ open* 2016;6:e008900.
- Jones F, McKeivitt C, Riazi A et al. How is rehabilitation with and without an integrated self-management approach perceived by UK community-dwelling stroke survivors? *BMJ open* 2017;7:e014109.
- Wight D, Wimbush E, Jepson R et al. Six steps in quality intervention development (6SQuID). *J Epidemiol Community Health* 2016;70:520-5.
- Richards DA. The critical importance of patient and public involvement for research into complex interventions. I: Richards DA, Hallberg IR, red. *Complex interventions in health: an overview of research methods*. Routledge, 2015:46-50.
- Snowdon C. Qualitative and mixed methods research in trials. *Trials* 2015;16:558.
- Fraser M, Richman JM, Galinsky MJ et al. *Intervention research: developing social programs*. Oxford University Press, 2009.
- Hawe P. Lessons from complex interventions to improve health. *Annu Rev Public Health* 2015;36:307-23.
- Hannes K. Building a case for mixed-methods reviews. I: Richards DA, Hallberg IR, red. *Complex interventions in health: an overview of research methods*. Routledge, 2015:88-95.

16. Rycroft-Malone J, Burton CR. The Synthesis of qualitative data. I: Richards DA, Hallberg IR, red. *Complex interventions in health: an overview of research methods*. Routledge, 2015:80-87.
17. Moore GF, Evans RE. What theory, for whom and in which context? *SSM – Popul Health* 2017;3:132-5.
18. Nilsen P. Making sense of implementation theories, models and frameworks. *Implement Sci* 2015;10:53.
19. Davidoff F, Dixon-Woods M, Leviton L et al. Demystifying theory and its use in improvement. *BMJ Qual Saf* 2015;24:228-38.
20. Sermeus W. Modelling process and outcomes in complex interventions. I: Richards DA, Hallberg IR, red. *Complex interventions in health: an overview of research methods*. Routledge, 2015:111-120.
21. Rogers PJ. Using programme theory to evaluate complicated and complex aspects of interventions. *Evaluation* 2008;14:29-48.
22. de Silva M, Breuer E, Lee L et al. Theory of change: a theory-driven approach to enhance the Medical Research Council's framework for complex interventions. *Trials* 2014;15:267.
23. Moore G, Audrey S, Barker M et al. *Process evaluation of complex interventions*. Medical Research Council, 2014.
24. Emsley R, Dunn G, White I. Mediation and moderation of treatment effects in randomised controlled trials of complex interventions. *Stat Methods Med Res* 2010;19:237-70.
25. Moore G, Evans R, Hawkins J et al. All interventions are complex, but some are more complex than others: using iCAT_SR to assess complexity. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:ED000122.
26. Guise J, Chang C, Butler M et al. AHRQ series on complex intervention systematic reviews-paper 1: an introduction to a series of articles that provide guidance and tools for reviews of complex interventions. *J Clin Epidemiol* 2017;90:6-10.
27. Moore G, Audrey S, Barker M et al. *Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance*. BMJ 2015;350:h1258.
28. Linnan L, Steckler A. *Process evaluation for public health interventions and research: an overview*. Jossey-Bass, 2014.
29. Desveaux L, Beauchamp M, Lee A et al. Effects of a community-based, post-rehabilitation exercise program in COPD: protocol for a randomized controlled trial with embedded process evaluation. *JMIR Res Protoc* 2016;5:e63.
30. Hoffmann T, Glasziou P, Boutron I et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687.