

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220003

Klinisk implementering af komplekse interventioner

Helle Terkildsen Maindal^{1, 2}, Anders Blædel Gottlieb Hansen³, Anna Mygind⁴, Knud Ryom¹, Ina Grønkjær Laugesen⁴ & Flemming Bro⁴

1) Applied Public Health Research, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, 2) Health Promotion Research Unit, Steno Diabetes Center Copenhagen, Region Hovedstaden, 3) Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Region Hovedstaden, 4) Forskningsenheden for Almen Praksis, Health, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V01220003

HOVEDBUDSKABER

- Det britiske medicinske forskningsråds (MRC's) anbefalinger om komplekse interventioner er fornyet i 2021.
- En kort dansk introduktion præsenteres. MRC's ramme sætter fokus på, at medicinske og forebyggende indsatser foregår i komplekse omgivelser.
- Brug af anbefalinger forventes at kunne mindske afstanden mellem forskning og praksis, idet bl.a. kontekstens betydning fremhæves.

Det er ligegyldigt, om en behandling ser ud til at virke under optimale forhold, hvis den ikke kan implementeres og fungere i klinisk praksis [1]. Det sker desværre ofte, at når en klinisk effekt er dokumenteret, ophører den forskningsmæssige interesse. Selv når resultaterne finder vej ind i kliniske guidelines, fører det ikke altid til ændringer i behandlingen ude hos patienterne [2]. Heldigvis er der efterhånden kommet øget opmærksomhed på konteksten, hvori en evidensbaseret intervention skal implementeres, og på de forhold, der afgør, om det lykkes [3]. Traditionelt identificeres effektive interventioner gennem brug af RCT'er, hvor man undersøger effekten under kontrollerede omstændigheder [4]. I de seneste årtier har forskningen dog i stigende grad fokuseret på at udvikle evidensbaserede interventioner, der imødekommer den kompleksitet, som behandlinger foregår under, og dermed sandsynligheden for, at interventionerne rent faktisk kan indføres i den kliniske hverdag [5].

Det britiske medicinske forskningsråd Medical Research Council (MRC) kom i september 2021 med tredje anbefaling til, hvordan man kan udvikle og evaluere komplekse interventioner [6, 7]. Her anviser MRC en overordnet ramme for interventionsforskning, som i forhold til tidligere versioner [8-10] nu er ændret.

Der er sket en udvidet definition af komplekse interventioner: Komplexitet kan opstå som følge af karakteristika ved interventionen i sig selv, som f.eks. mange komponenter eller forandringsmekanismer, og/eller fordi interventionens effekter er afhængige af karakteristika ved modtagerne af interventionen og/eller det system, hvori den implementeres.

Der er også et mere pluralistisk syn på evaluering, der ud over de velkendte perspektiver efficacy (evaluering under kontrollerede forhold) og effectiveness (evaluering i virkelighedens verden) nu også omfatter teoribaseret evaluering (hvad virker under hvilke omstændigheder & og hvordan?) og et systemperspektiv (hvordan tilpasser

en intervention sig til det system, den implementeres i?).

De fire faser udvikling, gennemførlighed, evaluering og implementering er nu udvidet med seks centrale elementer (overvej konteksten; udvikl, juster og afprøv programteori; inddrag interessenter; identificer centrale usikkerheder; finjuster interventionen; overvej økonomiske faktorer), som der bør tages højde for igennem forskningsprocessen [6].

Rammen kan guide processen med at udvikle og evaluere praksisnære indsatser, ligesom den indeholder en værktøjskasse med metoder til håndtering af komplekse interventioner på en systematisk måde. I denne artikel vil MRC's nye anbefalinger blive gennemgået, men vi vil først præsentere et konkret eksempel på, hvorfor en systematisk tilgang til komplekse interventioner er nødvendig.

Eksempel: antikoagulationsbehandling til patienter med atrieflimren

Behandling med antikoagulantia (AK) til patienter med atrieflimren (AFLI) er et eksempel på en effektiv behandling, der har haft svært ved at finde indpas i den kliniske hverdag. I Danmark lever ca. 150.000 med AFLI [11]. Disse patienter har fem gange større risiko for blodprop i hjernen end baggrundsbefolkningen, men AK-behandling har vist sig effektiv til at reducere denne risiko [12]. Til trods for dokumenteret effekt og udførlige kliniske retningslinjer er der både i Danmark og andre lande en stor del af patienterne, der ikke får AK-behandlingen [13-16]. I et dansk studie fra 2015 fandt man, at kun 63% af patienterne med AFLI fik AK-behandling [13].

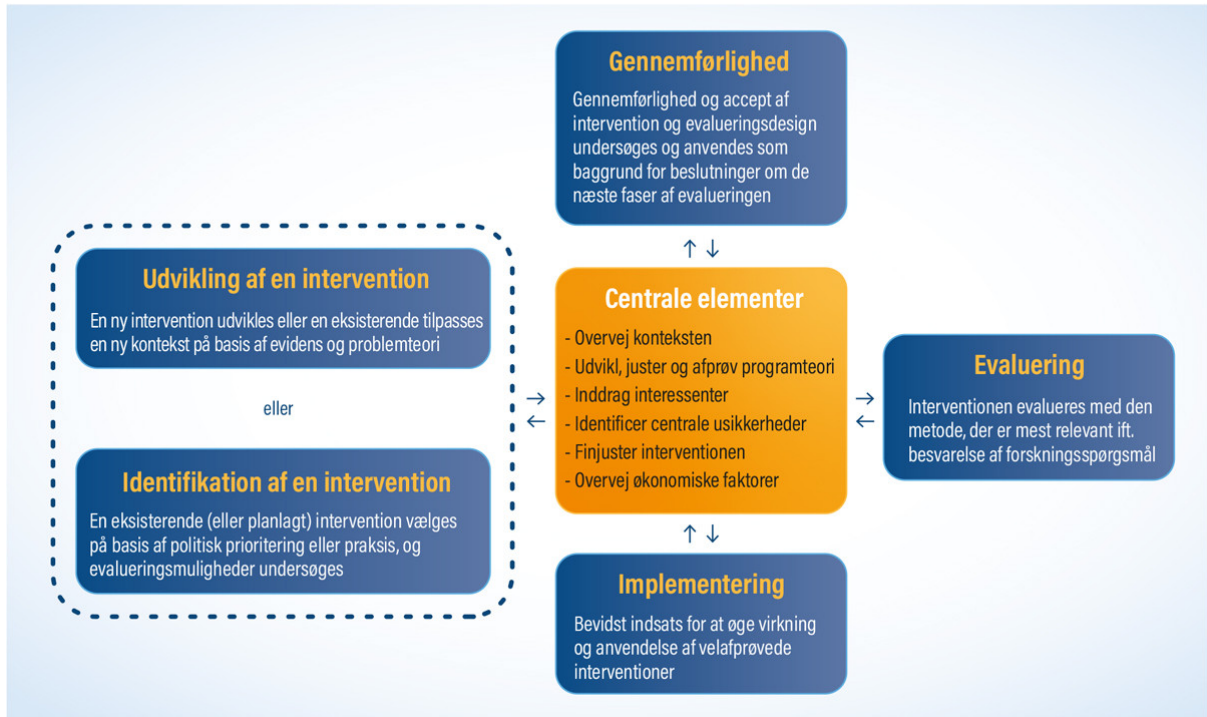
I nogle tilfælde skyldes det en velbegrundet lægefaglig vurdering eller et informeret fravalg af patienten. Men der kan også være andre årsager til en tilsyneladende underbehandling. Læger kan have svært ved at afveje fordele og ulemper ved behandling for den enkelte, og det kan være vanskeligt at formidle en abstrakt risiko til patienten. Patienten kan ligeledes opleve bivirkninger eller have svært ved at acceptere en langvarig forebyggende behandling. Der kan også være udfordringer i sektorovertagene, hvor patienten initialt vurderes på hospitalet, mens behandlingen efterfølgende oftest varetages i almen praksis [17].

Ovenstående er et eksempel på et komplekst klinisk problem med en række interagerende faktorer, der hver for sig og i samspil har betydning for, om patienten rent faktisk får en effektiv behandling.

UDVIKLING OG EVALUERING AF KOMPLEKSE INTERVENTIONER: DE NYE MEDICAL RESEARCH COUNCIL-ANBEFALINGER

MRC's anbefalinger er baseret på en syntese af eksisterende teorier og metoder om komplekse interventioner med fokus på anvendelse og virkning i »den virkelige verden«. MRC inddeler interventionsforskning i fire faser: 1) udvikling af en intervention eller identifikation af en eksisterende intervention, 2) vurdering af interventionens gennemførlighed (feasibility-test og eventuelt pilottest), 3) evaluering, herunder både proces- og effektevaluering, samt økonomiske overvejelser og 4) implementering (**Figur 1**). I hver fase anbefales det at forholde sig til en række centrale elementer. Disse vil blive gennemgået i det følgende, efterfulgt af en uddybning af de fire faser. I **Tabel 1** eksemplificeres de fire faser ved AK-behandling til patienter med AFLI.

FIGUR 1 Medical Research Councils anbefaling for udvikling og evaluering af komplekse interventioner [7].



TABEL 1 Eksempel på Medical Research Councils anbefalinger brugt på antikoagulantia (AK)-behandling til patienter med atrieflimren (AFLI).

Udvikling

En intervention kan udvikles ved at indtænke de 6 centrale elementer:

Overvej konteksten: Størstedelen af AK-behandling udskrives i almen praksis, så undersøg her årsager til underbehandling via journalaudit og interview. Gå i dialog med almen praksis, og analysér arbejdsgange.

Interview patienterne, og afdæk deres perspektiv

Udvikl, juster, og afprøv programteori: Lav en figur, der beskriver, hvordan interventionen vil adressere udfordringer for relevant AK-behandling, hvordan interventionens kkomponenter forventes at virke (mekanismer), og hvad der skal til, for at interventionen bruges i den kliniske hverdag (implementeringsstøtte)

Inddrag interessenter: Overvej, hvem der er centrale aktører for at kunne ændre på relevante barrierer. Ud over patienter, alment praktiserende læger og kardiologer kan det være regionale aktører eller ansvarlige for it-systemer

Identificer centrale usikkerheder: Fokuser på de barrierer, der fylder mest eller er nemmest at ændre på.

Koncentrer indsatsen om at forstå barriererne, og forsøg i interventionen at reducere disse

Finjuster interventionen: Når interventionen er diskuteret med interessenterne, afprøves den i udvalgte praksis og justeres

Overvej økonomiske faktorer: Overvej, hvordan vi kan evaluere eventuelle sundhedsøkonomiske konsekvenser af interventionen. Hvilke investeringer kræves for at bringe interventionen i anvendelse, og hvilke økonomiske konsekvenser er der for patienter, praksis, sygehus, sundhedsadministration og samfund?

Gennemførlighed

Gennemførligheden kan vurderes ved at afprøve interventionen i mindre skala for at se, hvordan klinikere og patienter tager imod den: I hvor høj grad bliver interventionen brugt? Justeres den undervejs?

Indsaml erfaringer med at bruge interventionen. Skal målgruppen indsnævres, eller skal interventionen tilpasses patientgrupper med særlige behov (f.eks. komorbiditet, end of life-hensyn)? Ændr programteori og interventionens komponenter baseret på resultaterne. Vurder, hvorledes ekstern støtte kan sikre, at interventionen bringes ind i det daglige kliniske arbejde

Evaluering

Når interventionen ser ud til at være gennemførlig, skal vi teste, om den har den forventede effekt – at flere patienter med AFLI kommer i AK-behandling. Vi kan bruge et RCT til at undersøge det. Da der ikke altid er entydigt svar på, om en AFLI-patient skal have AK-behandling, er målet dog ikke altid at behandle, men at sikre, at der er taget en informeret beslutning om behandling. Relevante effektmål kan derfor også være graden af patientinddragelse, eller om der er et struktureret forløb for patienter med AFLI i praksis. Vi skal også undersøge kontekstens betydning, altså hvilke faktorer der har betydning for, om implementeringen lykkes, og behandlingen i sidste ende forbedres

Implementering

Hvis interventionen reducerer underbehandling, skal vi på baggrund af evalueringen beskrive barriererne for indførelse af interventionen, og hvilke muligheder der er for at imødegå dem og dermed sikre, at interventionen vinder indpas og leveres med høj kvalitet. Vi skal også vurdere eventuel justering af målgruppe og beskrive kontekstuelle forhold, der har betydning for interventionen. Grundlaget er herefter til stede for, at sundhedsmyndigheder og politikere kan vurdere, om interventionen skal prioriteres og opskaleres

Centrale elementer

Overvej konteksten

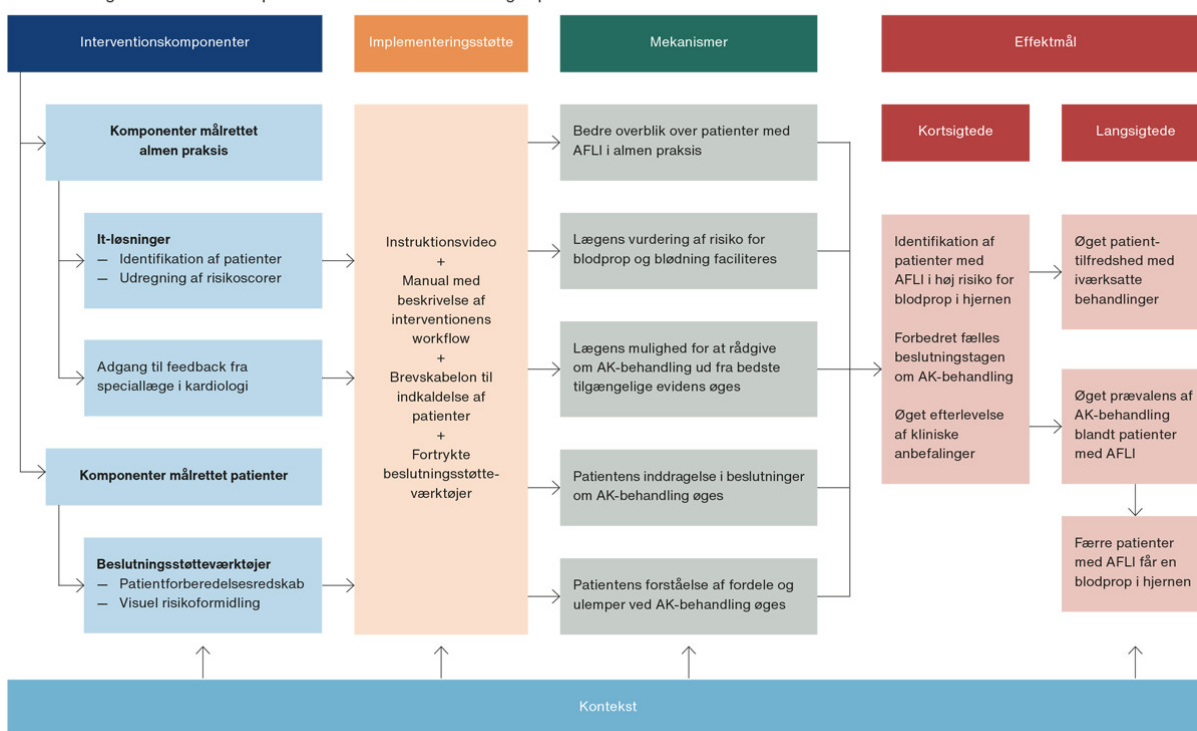
MRC understreger, at interventioner altid interagerer med konteksten – både med professionelle, patienter/borgere og et system. Dette dynamiske forhold mellem intervention og kontekst indebærer, at interventioner kan forstås som »begivenheder i systemer« [18], der frembringer effekter gennem interaktioner med de sammenhænge, de implementeres i. Interventioner opfattes således ikke som løsrevne indsatser, der fungerer ens, uanset hvem der bruger dem, og hvor de bruges. Det anbefales, at man i alle faser undersøger interventionens samspil med konteksten.

Udvikl, juster, og afprøv programteori

En programteori beskriver, hvordan en intervention forventes at virke (mekanismerne), og hvilke betingelser der har betydning herfor (Figur 2). I alle faser anbefales det at tydeliggøre, hvilke mekanismer der forventes at føre til, at interventionen har den ønskede virkning. Programteorien skal ikke ses som en statisk model.

Tværtimod anbefales det at teste og forfine den i alle faser. Programteorien kan skabe et fælles billede af den kliniske problemstilling, målet for interventionen, og hvorledes interventionens elementer fører til de ønskede ændringer [19].

FIGUR 2 Programteori for en kompleks intervention: AK-behandling til patienter med AFLI.



AFLI = atrieflimren; AK = antikoagulantia.

Inddrag interessenter

Engagement og involvering fra relevante interessenter, herunder beslutningstagere og brugere, gennem hele interventionsprocessen sikrer et bredt perspektiv og er vigtigt for fremtidig implementering [20]. Det anbefales at samarbejde med interessenter om at udvikle, identificere eller prioritere interventioner, bl.a. med henblik på at sikre accept af interventionen i praksis.

Identificer centrale usikkerheder

Det anbefales at identificere de vigtigste »svage punkter«, der måtte være i interventionen. Dette kan f.eks. gøres via programteorien, der tydeliggør de faktorer, der anses som nødvendige for at implementere interventionen [21]. Derved opnår man viden om, hvor man kan forvente de største barrierer for, at interventionen lykkes.

Finjuster interventionen

Processen med at finjustere eller ændre i interventionen, når en foreløbig version (prototype) er blevet udviklet, er helt afgørende. MRC foreslår, at man løbende justerer en intervention med henblik på at forbedre interventionens muligheder for at fungere i den kliniske hverdag.

Overvej økonomiske faktorer

Beslutning om implementering af interventioner handler ofte om økonomi. Det er derfor nødvendigt at diskutere økonomiske konsekvenser for de berørte mennesker og organisationer. Det anbefales at overveje økonomi i alle faser, og ikke kun f.eks. omkostningseffektivitet.

DE FIRE FASER I ARBEJDET MED KOMPLEKSE INTERVENTIONER

Udvikling eller identifikation af en intervention

Interventioner kan udvikles med helt nye komponenter fra bunden, eller de kan tage udgangspunkt i allerede eksisterende interventioner, som tilpasses nye forhold. Der er udviklet særskilte guidelines til at støtte udvikling og tilpasning af interventioner [22-24]. Et eksempel på et større dansk interventionsstudie, hvor man har anvendt MRC's anbefalinger for udviklingsfasen, er Face-it-studiet [25], som er en sundhedsfremmende intervention, der er målrettet kvinder, som er i høj risiko for at få diabetes. Her medførte den systematiske tilgang med bl.a. en række samskabende aktiviteter, hvor interessenter blev inddraget i selve udviklingen af interventionens komponenter, at interventionen kom til at foregå med udgangspunkt i sundhedsplejen fremfor i almen praksis. Begrundelsen var bl.a., at der var tale om en overvejende sundhedspædagogisk intervention, og at man ønskede at undgå at sygeliggøre målgruppen.

MRC's anbefalinger anviser også, hvordan det er muligt systematisk og vidensbaseret at evaluere interventioner, der allerede foregår (identifikation af en intervention). Hermed kan der foretages en evidensbaseret evaluering af væsentlige nye tiltag, der beslutes af det politiske/administrative system. Det kan f.eks. være nationale forløbsprogrammer, overenskomstbeslutninger om nye konsultationsformer i almen praksis, ændringer i organisering af lægevagten eller lokale kvalitetsudviklingsinitiativer. Der er dog særlige udfordringer forbundet med at evaluere interventioner, som allerede er implementeret [6].

Gennemførlighed

Inden afprøvning af en intervention i større skala opfordres der til at teste gennemførligheden. Dette kan gøres i mindre skala, helt eller delvist på samme måde, som interventionen tænkes gennemført. Gennemførligheden af interventionen kan omhandle, om interventionen bliver brugt, som det var tænkt, og hvor mange ressourcer der benyttes til at implementere interventionen [26]. Det vil også ofte være relevant at vurdere brugernes vurdering af interventionens relevans og gennemførlighed, samt om interventionen og den ledsagende implementeringsstøtte kan optimeres.

Evaluering

MRC anbefaler, at man anvender forskellige evalueringsperspektiver (**Tabel 2**) [6]. I evalueringsfasen gælder det ikke kun om at vurdere, om en intervention skaber det tilsigtede resultat under kontrollerede forhold (efficacy) eller under pragmatiske, dagligdags forhold (effectiveness). Evaluering kan også bidrage til at beskrive mekanismerne (på hvilken måde interventionen virker) og de kontekstuelle og organisatoriske forhold, der betinger, om en intervention når patienten, eller hvorfor interventionen virker bedre nogle steder end andre [27]. Derved vil evalueringen kunne give indsigter, der kan forbedre en potentiel udbredelse af interventionen. Et systemperspektiv kan fokusere på, hvordan en intervention interagerer med den kontekst, den implementeres i, samt undersøge, hvordan interventionen potentielt bidrager til systemændringer [6, 18].

TABEL 2 Forskningsperspektiver [7].

Perspektiv og forskningsspørgsmål	Centrale punkter
<p><i>Effekt (efficacy)</i></p> <p>I hvilket omfang giver interventionen de tilsigtede virkninger i eksperimentelle eller ideelle omgivelser?</p>	<p>Gennemført under ideelle betingelser</p> <p>Maksimerer den interne validitet for at skabe en præcis og objektiv vurdering af effekten</p>
<p><i>Effektivitet (effectiveness)</i></p> <p>I hvilket omfang giver interventionen de tilsigtede virkninger i virkelige omgivelser?</p>	<p>Interventionen sammenlignes ofte med sædvanlig behandling</p> <p>Resultaterne ligger til grund for valget mellem etableret og ny tilgang for opnåelse af det ønskede resultat</p>
<p><i>Teoribaseret evaluering</i></p> <p>Hvad virker under hvilke omstændigheder og hvordan?</p>	<p>Sigter mod at opnå en forståelse af, hvordan forandring sker, herunder samspillet mellem mekanismer og kontekst</p> <p>Kan medføre finjustering af programteori</p>
<p><i>Systembaseret tilgang</i></p> <p>Hvordan tilpasser systemet og interventionen sig hinanden?</p>	<p>Behandler interventionen som en forstyrrelse af et komplekst system</p>

Implementering

Implementeringsforskning omfatter en mangfoldighed af modeller, teorier og rammer, der peger på, hvordan effektive interventioner kan implementeres, udbredes og gøres bæredygtige [28, 29]. MRC anbefaler at medtænke implementering i alle de fire faser for at øge sandsynligheden for, at en intervention kan blive forankret i praksis. Ligeledes anbefales det at benytte en programteori til at tydeliggøre, hvordan implementeringen påvirkes af faktorer i konteksten [30].

AFSLUTNING OG PERSPEKTIVER

Interventionsforskning er i hastig udvikling, og MRC's nye anbefalinger til arbejdet med komplekse interventioner indeholder en række af de elementer, der er repræsenteret i forskningsfeltets fremherskende teorier og modeller. Vi har således efterhånden et solidt fundament at stå på i form af en systematisk tilgang til udviklingen af evidensbaserede interventioner, der kan bidrage til at lukke den velkendte kløft mellem viden og handling. Med systematisk forskning i udvikling, evaluering og implementering af nye sundhedstilbud kan vi vurdere, hvordan de bedst tilpasses patienter, sundhedsprofessionelle og organisationer, hvorved vi også kan optimere beslutningsgrundlaget for, hvorvidt en ny indsats bør indføres, og i givet fald hvordan det bedst kan ske.

Korrespondance *Helle Terkildsen Maindal*. E-mail: HTM@ph.au.dk

Antaget 15. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 23. maj 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V01220003

SUMMARY

Clinical implementation of complex interventions

Helle Terkildsen Maindal, Anders Blædel Gottlieb Hansen, Anna Mygind, Knud Ryom, Ina Grønkjær Laugesen & Flemming Bro

Ugeskr Læger 2022;184:V01220003

Intervention research is rapidly evolving and the updated Medical Research Council's framework from 2021 recommends a number of elements to consider when developing, adapting and evaluating complex interventions. We aimed to introduce the framework into the Danish language, and it is now ready for use in the efforts to developing and evaluating interventions that can help closing the evidence-practice gap. Using the framework systematically is expected to optimise evidence-based decisions of implementing new or settle obsolete interventions targeted patients, providers or healthcare organisations. This review gives a brief summary of the updated recommendations.

REFERENCER

1. Burke RE, Marang-Van De Mheen PJ. Sustaining quality improvement efforts: emerging principles and practice. *BMJ Qual Saf.* 2021;30(11):848-52.
2. Kristensen N, Nymann C, Konradsen H. Implementing research results in clinical practice- the experiences of healthcare professionals. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:48.
3. Minary L, Alla F, Cambon L et al. Addressing complexity in population health intervention research: the context/intervention interface. *J Epidemiol Community Health.* 2018;72(4):319-23.
4. Deaton A, Cartwright N. Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Soc Sci Med.* 2018;210:2-21.
5. Kilbourne AM, Glasgow RE, Chambers DA. What Can Implementation Science Do for You? Key Success Stories from the Field. *J Gen Intern Med.* 2020;35(Suppl 2):783-7.
6. Skivington K, Matthews L, Simpson SA et al. Framework for the development and evaluation of complex interventions: gap analysis, workshop and consultation-informed update. *Health Technol Assess.* 2021;25(57):1-132.
7. Skivington K, Matthews L, Simpson SA et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2021;374:n2061.
8. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health Framework for trials of complex interventions. *BMJ.* 2000;321(7262):694-6.
9. Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ.* 2008;337:a1655.
10. Bjerre E, Hansen ABG. Komplekse interventioner i medicinsk forskning. *Ugeskr Læger* 2018;180:V06170479.
11. Hjerteforeningen. Hjertetal. Forkammerflimren, 2021. https://hjerteforeningen.shinyapps.io/HjerteTal/?_inputs_&agCVD=%22national%22&bar=%22cvd%22&year=%222018%22&varCVD=%22v2%22&oCVD=%22d6%22 (6. dec 2021).
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ECS) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
13. Gadsbøll K, Staerk L, Fosbøl EL et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends

- from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017;38(12):899-906.
14. Fenger-Grøn M, Vestergaard CH, Frost L et al. Depression and Uptake of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: A Danish Nationwide Cohort Study. *Med Care*. 2020;58(3):216-24.
 15. Vallakati A, Lewis WR. Underuse of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Postgrad Med*. 2016;128(2):191-200.
 16. Christesen AMS, Vinter N, Mortensen LS et al. Inequality in oral anticoagulation use and clinical outcomes in atrial fibrillation: a Danish nationwide perspective. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(3):189-99.
 17. Pottgård A, Olesen M, Christensen B et al. Who prescribes drugs to patients: A Danish register-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2982-7.
 18. Hawe P, Shiell A, Riley T. Theorising interventions as events in systems. *Am J Community Psychol*. 2009;43(3-4):267-76.
 19. Mills T, Lawton R, Sheard L. Advancing complexity science in healthcare research: the logic of logic models. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):55.
 20. Leask CF, Sandlund M, Skelton DA et al. Framework, principles and recommendations for utilising participatory methodologies in the co-creation and evaluation of public health interventions. *Res Involv Engagem*. 2019;5:2.
 21. Bonell C, Jamal F, Melendez-Torres GJ et al. "Dark logic": theorising the harmful consequences of public health interventions. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(1):95-8.
 22. O'Cathain A, Croot L, Duncan E et al. Guidance on how to develop complex interventions to improve health and healthcare. *BMJ Open*. 2019;9(8):e029954.
 23. Duncan E, O'Cathain A, Rousseau N et al. Guidance for reporting intervention development studies in health research (GUIDED): An evidence-based consensus study. *BMJ Open*. 2020;10(4):e033516.
 24. Moore G, Campbell M, Copeland L et al. Adapting interventions to new contexts—the ADAPT guidance. *BMJ*. 2021;374:n1679.
 25. Maindal HT, Timm A, Dahl-Petersen IK et al. Systematically developing a family-based health promotion intervention for women with prior gestational diabetes based on evidence, theory and co-production: the Face-it study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1616.
 26. Hallingberg B, Turley R, Segrott J et al. Exploratory studies to decide whether and how to proceed with full-scale evaluations of public health interventions: a systematic review of guidance. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:104.
 27. Minary L, Trompette J, Kivits J et al. Which design to evaluate complex interventions? Toward a methodological framework through a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):92.
 28. Theobald S, Brandes N, Gyapong M et al. Implementation research: new imperatives and opportunities in global health. *Lancet*. 2018;392(10160):2214-28.
 29. Nilsen P. Making sense of implementation theories, models and frameworks. *Implement Sci*. 2015;10:53.
 30. Pfadenhauer LM, Gerhardus A, Mozygemba K et al. Making sense of complexity in context and implementation: the Context and Implementation of Complex Interventions (CICI) framework. *Implement Sci*. 2017;12(1):21.