



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Community-engaged approaches to explore research priorities in Duchenne and Becker muscular dystrophy

Peay, H.L.

### Citation

Peay, H. L. (2015, April 21). *Community-engaged approaches to explore research priorities in Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/32777>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/32777>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32777> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Peay, Holly Landrum

**Title:** Community-engaged approaches to explore research priorities in Duchenne and Becker muscular dystrophy

**Issue Date:** 2015-04-21

# Samenvatting en discussie

## ***Samenvatting, Discussie en Implicaties***

In dit proefschrift worden een aantal translationele studies beschreven waarin onderzoeksmethoden worden gebruikt die van belang zijn voor patiënten met Duchenne/Becker spierdystrofie (DBMD) en hun verzorgers (stakeholders). In dit hoofdstuk worden de bevindingen en implicaties samengevat. Ten slotte wordt besproken op welke wijze de inbreng van DBMD patiënten, families, en andere stakeholders in deze studies kan worden gerealiseerd.

Een beperking van alle in dit proefschrift beschreven studies was dat deelnemers aan de studies werden geworven via het PPMD (Parent Project Muscular Dystrophy) en de DuchenneConnect self-report registry. Families die lid zijn van een patiënten organisatie of Vereniging en die deelnemen aan een sociaal-wetenschappelijk onderzoek zijn mogelijk niet representatief voor de totale Duchenne/ Becker gemeenschap. Toekomstig onderzoek kan baat hebben bij werving via de (poli-)klinieken, waarmee een breder beeld kan worden gevormd en de generaliseerbaarheid van de bevindingen groter is.

## **Advocacy and Programmatische Implicaties**

Het overkoepelende doel van deze studies was het richting geven aan en het ondersteunen van het beleid van de PPMD en patiëntenorganisaties. Geconcludeerd kan worden dat elke studie hieraan een belangrijke bijdrage heeft geleverd. Het doel kon worden bereikt door de actieve betrokkenheid van DBMD patiënten, families, en andere stakeholders.

**Het welzijn van moeders** (Hoofdstuk 2). In deze studie werden de psychosociale behoeften van moeders van een of meerdere kinderen met Duchenne/Becker spierdystrofie onderzocht. Specifiek werd gekeken naar de behoefte aan rust en ontspanning, het vermogen om zorg te verlenen, en de mate van aanpassing met betrekking tot de zorg voor een kind met DBMD. De positieve focus van het doel van de studie en de gebruikte vragenlijsten weerspiegelden de instelling van de deelnemende moeders: zorgen voor een kind met DBMD heeft ook zijn positieve kanten en klinische interventies moeten zich meer richten op de kracht en welzijn van

moeders dan op de last die de ziekte met zich mee brengt en gevoelens van onvermogen om zorg te bieden.

Wij vonden bij de moeders diverse vormen van zorgkracht, vooral op het gebied van sociale steun. Moeders hebben een grote behoefte aan momenten van rust, en aan tijdelijk ontlast te worden van zorg. Moeders ervoeren vooral dat geen gehoor wordt gegeven aan hoe zij met emoties over DBMD moeten omgaan. Voorspellers voor psychologische aanpassing waren onder meer grotere veerkracht en bevestiging van de positieve impact van DBMD op het gezin. Hoewel de huidige literatuur vooral de nadruk legt op de last van de ziekte, vonden wij dat de perceptie van de last van de ziekte niet voorspellend was voor de mate van aanpassing.

Het onderzoek toonde enkele onverwachte bevindingen met betrekking tot de leeftijd van moeders, het beloop van de ziekte, psychosociale steun, en psychologische aanpassing. In de longitudinale studie vonden wij tegengestelde effecten van de leeftijd van moeders (jongere leeftijd voorspelde betere adaptatie) en de functionele conditie van het DBMD-kind (slechtere conditie voorspelde betere adaptatie) op de psychologische adaptatie. De resultaten tonen dat, terwijl moeders in staat zijn positieve waarde toe te kennen aan hun ervaring met DBMD en tegelijkertijd ervaren dat er minder aandacht is voor hun behoeften wanneer de symptomen van het DBMD-kind ernstiger worden, hun veerkracht onder druk komt te staan naarmate zij ouder worden. Verder onderzoek is nodig om beter te kunnen begrijpen wat de effecten zijn van toenemende leeftijd en verergering van de functionele conditie van het kind op de psychosociale behoeften en noden, bevorderende factoren voor zorg, en psychologische adaptatie.

Klinische implicaties van de cross-sectionele en prospectieve studies over het welzijn van moeders zijn onder meer de behoefte aan systematische exploratie van factoren die de zorg bevorderen. Het gaat dan vooral om coping met DMD-gerelateerde onzekerheid en angst. Interventies om de adaptatie van moeders te verbeteren dienen gericht te zijn op versterking van hun veerkracht, en het kunnen zien en waarderen van de positieve aspecten van het hebben van een kind met DBDM. Clinici kunnen bij moeders onderzoeken, met gerichte vragen zoals die gebruikt werden in deze studie, wat hun specifieke noden en behoeften zijn.

Samenvattingen van de onderzoeksbevindingen zijn verspreid via de PPMD forums, zoals sociale media en het jaarlijks congres van de PPMD. De bevindingen van de studies

beschreven in dit proefschrift werden gebruikt voor een wellbevinden-interventie op de jaarlijkse conferentie van de PPMD in 2013, en voor twee subsidieaanvragen over het welzijn van zorgverleners. Eind 2014 is op basis van dit proefschrift via DuchenneConnect, een programma gestart voor moeders van DBMD-kinderen. De longitudinale studie naar welbevinden van moeders is met een jaar uitgebreid waarbij ook gegevens worden verkregen over onzekerheid, spiritualiteit en hoop.

Hoofdstukken 3-5 beschrijven de studie naar **voorkeuren voor behandeling en impact**. In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de Best-Worst Scaling methode. Wij vonden dat verzorgers van een DBMD-kind bereid waren een verhoogde kans op een ernstige uitkomst tijdens een klinische trial te accepteren wanneer zij konden meedoen met een non-curatieve behandeling, zelfs zonder verbetering van levensverwachting. De studie leverde belangrijke informatie op voor beleid inzake het voornemen om specifieke klinische trials te starten. In de 'zorgen' studie zijn we erin geslaagd de meest belangrijke 'zorgen' te onderscheiden. Geconcludeerd kon worden dat de meest dringende zorgen betrekking hadden op symptoomprogressie, en toegang tot medische zorg, gevolgd door zorgen om het geluksgevoel van het kind. Van minder belang leken zorgen gerelateerd aan het welbevinden van ouders en de impact op het gehele gezin. Best-Worst Scaling is een krachtige methode om ziekte-percepties en ziekte-impact te exploreren en kwantificeren. De methode wordt nog weinig gebruikt in gezondheid-gerelateerde sociaalwetenschappelijke studies.

Van de in dit proefschrift beschreven studies had de behandelingspreferentie studie de meeste impact op zowel patiënten vertegenwoordiging als overheidsbeleid. We beschreven een procesmodel voor patiëntenorganisaties hoe geneesmiddelen op patiëntgerichte wijze kunnen worden ontwikkeld. De bevindingen werden voorgelegd aan vertegenwoordigers van de FDA (Food and Drug Administration) zodat deze konden worden gebruikt bij de beoordeling van toekomstige DMD therapieën. FDA-medewerkers vonden de het model eveneens toepasbaar voor andere patiëntenorganisaties<sup>1</sup> en benadrukten de behoefte aan nader onderzoek door andere organisaties.<sup>2</sup> Enkele biofarmaceutische bedrijven hebben het model uit deze studie gebruikt of willen dat gebruiken voor regelgeving. De studie werd ook geciteerd in de U.S. House of Representatives Energy and Commerce Committee 21st Century Cures Initiative en beschreven in een Committee Hearing.<sup>3</sup>

De PPMD had met de bevindingen van deze studie belangrijke argumenten in een overleg met

de FDA. Dit leidde er toe dat FDA de PPMD verzocht om een voorlopige handleiding te ontwikkelen voor DMD— de eerste voor een patiëntenorganisatie voor een zeldzame ziekte. Deze werd in juni 2014 aangeboden aan de FDA. De handleiding begint met een hoofdstuk over benefit/risk assessment, dat een samenvatting bevat van de bevindingen en dat sponsors adviseert om patiënt/verzorger preferenties mee te laten wegen in het proces van ontwikkeling van geneesmiddelen en regelgeving.<sup>4</sup>

Na afloop van de studie hebben de auteurs hun bevindingen gepresenteerd op meer dan 20 congressen en bijeenkomsten van patiëntenverenigingen. Twaalf patiëntenorganisaties van andere ziekten hebben belangstelling getoond voor gebruik van het model. Een voorbeeld van blijvende impact is de in november 2014 aangekondigde samenwerking tussen de PPMD en Santhera Pharmaceuticals om een nieuwe benefit/risk studie te doen naar pulmonaire therapie voor Duchenne.<sup>5</sup>

**Besluitvorming in klinische trials** (Hoofdstukken 6-8) is een gebied van toenemend belang voor sponsors van klinische trials, onderzoekteams, ethische beoordelingscommissies, en patiëntenorganisaties. Onze studies toonden de complexiteit van besluitvorming in klinische trials, vooral binnen de context van een zeldzame, progressieve pediatrische ziekte. De deelnemende ouders stelden “niets doen” (d.w.z. niet deelnemen aan een trial) gelijk aan “schade toebrengen (doing harm)”. De beslissingen van ouders werden sterk beïnvloed door de kans op voordeel (benefit) voor het kind, maar de ouders toonden niet de therapeutische misconceptie. Optimisme volgend op de beschikbaarheid van een klinische trial was een ander voordeel dat hoog gewaardeerd werd door zowel de ouders als de in de trial betrokken clinici. Ouders zeiden dat zij, voorafgaand aan het proces van informed-consent, de voor- en nadelen al afwogen en het voornemen ontwikkelden om aan een klinische trial mee te doen.

Clinici dachten dat zij meer invloed hadden op het besluit van ouders dan door de ouders zelf aan clinici werd toegeschreven. Clinici voelden zich verantwoordelijk om geïnformeerde beslissingen mogelijk te maken en tegelijk het optimisme van ouders niet van hen af te nemen. Gebaseerd op onze bevindingen adviseren we clinici, sponsors, en patiëntenorganisaties om een strategie c.q. handleiding te ontwikkelen voor deelname van families aan klinische trials waarbij kan worden geanticipeerd op potentieel ongewenste uitkomsten van de trial. Dit kan clinici ondersteunen in hun gesprekken met families en ook enige voorzorg bieden om beslissingsspijt te voorkomen.

We hebben ook beschreven hoe ouders de waargenomen benefits tijdens een klinische trial inschatten en waardeerden. Dit heeft implicaties voor de mate waarin zij in de trial blijven participeren. Deelnemers beschreven een complex proces van voortdurend wikken en wegen, en het inschatten van de voor- en nadelen. De meeste ouders zagen individuele voordelen voor hun kinderen, maar ook andere voordelen zoals altruïsme, nauwe band met het onderzoeksteam, en meer optimisme.

De bevindingen van de beide interviewstudies hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van een kwantitatieve studie naar besluitvorming bij klinische trials. Voor toekomstig onderzoek worden onze kwalitatieve en kwantitatieve bevindingen gebruikt voor aanpassing van Leventhal's common-sense model voor zelf-regulatie. Dit model beschrijft de reacties op, en hanteren van bedreigingen van gezondheid<sup>6</sup>. Het aangepaste model houdt in dat bij beslissingen over het hanteren van een ziekte ook rekening moeten worden gehouden met verwachtingen en hoop als cognitieve en emotionele waarderingen die van invloed zijn op cognitieve en emotionele processen. Dit biedt een kader waarmee besluitvormingsprocessen in de context van klinische trials kunnen worden vastgesteld. Een volgende stap is de ontwikkeling en evaluatie van een beslissingshulp waarmee verwachtingen en optimistische hoop in klinische trials van elkaar kunnen worden onderscheiden.

Gegevens van deze studies zijn gepresenteerd aan sponsors van klinische trials. Verder aan het Patient Centered Outcomes Research Institute, de Clinical and Translational Science Award (CTSA) program, aan klinici-onderzoekers op de World Muscle Society en andere professionele forums, en aan patiënten en families via de PPMD forums. De resultaten zijn gebruikt voor de ontwikkeling van nieuw voorlichtingsmateriaal voor patiënten en families, en gepresenteerd in sessies over verwachtingen over klinische trials tijdens de jaarlijkse PPMD conferentie. Tot slot, diverse thema's van deze studie zijn opgenomen in studies naar besluitvormingsprocessen in andere patiëntengroepen (spinal muscular atrophy, Fragile X syndrome, and HIV).

### **Implicaties voor CEnR benaderingen**

Tabel 2 toont de benaderingen voor CEnR die in dit proefschrift zijn gebruikt. We vonden dat betrokkenheid van diverse stakeholders in wetenschappelijke studies op niveau 1 of hoger op het continuüm belangrijk is voor het stellen en beantwoorden van onderzoeksvragen. De bruikbaarheid en geschiktheid van hogere niveaus van de betrokkenheid van de stakeholders

varieert op basis van tijdslijn van het programma, het beschikbare budget, en de behoeften. De CBPR (Community based participatory research) benadering in de studie naar klinische trials gaf veel informatie maar vereiste veel tijd en een budget dat niet altijd beschikbaar was. In de behandelingspreferentie-studie hebben de onderzoekers en de adviesraad er voor gekozen om met een breed spectrum aan stakeholders te spreken over de behoefte aan, en de implicaties van de studie. Stakeholders waren ook van belang voor het bepalen van de attributies en niveaus van het model. Een 'hybride' betrokkenheid van de stakeholders bij wetenschappelijke studies bleek vanzelfsprekend in onderzoek binnen patiëntenorganisaties; studies kunnen dan rekenen op medewerking en respect.

**Tabel 2. Rating of Community-Engaged Research Approaches**

<b>Study</b>	Studie naar welbevinden van moeders	Duchenne Behandelingspreferenties	Klinische Trial Verwachtingen Pilot	Klinische Trial Verwachtingen en Ervaringen
<b>A. Inclusie van stakeholders in ontwikkeling van research program</b>	Niveau 3	Niveau 2 (+ significante bijdrage aan ontwikkeling van items)	Niveau 1	Niveau 3
<b>B. Inclusie van stakeholders in besluitvorming</b>	Niveau 2	Niveau 2	Niveau 1	Niveau 3
<b>C. Vergroten van stakeholders' adviserend vermogen tav onderzoek</b>	Niveau 2	Niveau 2	Niveau 1	Niveau 3
<b>D. Verspreiden van studie informatie</b>	Niveau 3	Niveau 3	Niveau 1 (+ leken samenvatting)	Niveau 3
<b>E. Ontwikkeling van aanbevelingen over beleid, diensten en interventies</b>	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 2	Niveau 3



## **Lessen over betrokkenheid van patiënten, families, en andere stakeholders in wetenschappelijk onderzoek**

We hebben de volgende lessen geleerd over betrokkenheid van de stakeholders bij onderzoek.

- In de studie naar welbevinden van moeders werd getoond hoe belangrijk het is om de ziekte-ervaringen in context te zien. De bevindingen onderstrepen de behoefte om anders dan in voorgaand onderzoek te kijken naar positieve voorspellende en uitkomstvariabelen van welbevinden.
- In de behandelingspreferentie studie, werd het belang en noodzaak gezien van flexibiliteit bij de onderzoeker wanneer sprake is van bepaalde reacties bij de stakeholders. Zelfs al zij stakeholders betrokken bij de opzet van het onderzoek, dan nog zal niet iedereen in de stakeholders het eens zijn over de waarde van het verstrekken van kwantitatieve gegevens aan de regelgevers. We voegden derhalve een complementaire benadering toe (PPMD's "Vertel uw Verhaal" <sup>7</sup>) om de aanvaardbaarheid bij de stakeholders te vergroten en onze waardering te tonen voor de kracht van gezins- en familie participatie.
- De klinische trial studies toonden de voordelen van een zeer betrokken CBPR benadering voor het onderzoeken van complexe ethische problemen met implicaties voor een brede range van stakeholders. Het incorporeren van een brede range van ervaren stakeholders in het proces was van belang voor het kaderen van ethische vragen.

De betrokkenheid van stakeholders in de in dit proefschrift beschreven studies had belangrijke, soms verstrekkende impact op de doelen van de studies, het design, analyses, interpretatie en verspreiding van bevindingen. Er is waarschijnlijk geen one-size-fits-all benadering voor het betrekken van stakeholders bij wetenschappelijk onderzoek. Sterker, betrokkenheid van stakeholders vraagt om een aanpak die stakeholders in staat stelt om goed te begrijpen wat de onderzoeksagenda inhoudt en dat zij daarop invloed kunnen uitoefenen. Lange-termijn betrokkenheid vraagt om educatie en ondersteuning zodat ouders en verzorgers zich iets kunnen voorstellen bij onderzoek en vervolgens actief kunnen participeren in het vaststellen van de onderzoeksagenda. Onderzoekers moeten open staan voor verandering en appreciëren dat hun eigen perspectief en onderzoekservaring zich alleen maar kunnen verbreden en verdiepen als zij patiënten, families en andere stakeholders bij hun onderzoek betrekken.

## REFERENCES

1. Food and Drug Administration “Complex Issues in Rare Disease Drug Development” public workshop, Jan 7 2014, Maryland USA
2. The Pink Sheet. “Woodcock Encourages Patient Groups To Take Lead To Speed Regulatory Process, Development.” July 11 2014 Available at <https://www.pharmamedtechbi.com/publications/the-pink-sheet-daily?issue=Jul-11-2014>
3. Testimony of Pat Furlong Parent Project Muscular Dystrophy, Committee on Energy & Commerce Subcommittee on Health July 11, 2014 available at <http://democrats.energycommerce.house.gov/sites/default/files/documents/Testimony-Furlong-HE-21st-Century-Cures-Incorporating-Patient-Perspective-2014-7-11.pdf>
4. Parent Project Muscular Dystrophy, “FDA Draft Guidance on Duchenne” 2014. Available at [http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Advocate\\_fda\\_guidance](http://www.parentprojectmd.org/site/PageServer?pagename=Advocate_fda_guidance)
5. Parent Project Muscular Dystrophy, “PPMD and Santhera Pharmaceuticals Team Up on New Benefit/Risk Study Focused on Pulmonary Therapies” 2014. Available at <http://community.parentprojectmd.org/profiles/blogs/ppmd-and-santhera-pharmaceuticals-team-up-on-new-benefit-risk>
6. Leventhal, H., Nerenz, D. R., & Steele, D. J. (1984). Illness representations and coping with health threats. In A. Baum, S. E. Taylor, & D. J. Singer (Eds.), *Handbook of psychology and health: Social psychological aspects of health* (Vol. 4, pp. 219–252). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
7. Parent Project Muscular Dystrophy. “Patients are Waiting” 2014. Available at <http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/SYS.pdf?docID=15643>