

Teil I: Kurzbericht

Einleitung: In LMIC-Ländern wie Indonesien gibt es immer noch erhebliche Hindernisse bei der Umsetzung von Screening-Programmen, z. B. für Gebärmutterhalskrebs. Viele Aspekte hängen mit der Gesundheitskompetenz der Bevölkerung zusammen und erfordern Kommunikationsstrategien, die an die Zielgruppen und ihr sozioökonomisches Umfeld angepasst sind. Außerdem müssen die ökonomischen Umsetzungsmöglichkeiten für ein landesweites Screeningprogramm bei der Auswahl der eingesetzten Verfahren berücksichtigt werden.

Methoden: Im gesamten Distrikt Kulon Progo (Provinz Yogyakarta) wurde eine Studie zur Durchführung von Screening-Programmen auf der Grundlage von Selbstentnahme in Zusammenarbeit mit der Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (UGM), der Muhammadiyah University Yogyakarta UMY sowie der Deutsch-Indonesischen Gesellschaft für Medizin (DIGM) durchgeführt. Initial wurden vier Verfahren zur Selbstentnahme eingesetzt und ein molekulares HPV-Nachweiskit verwendet. HPV-positive Frauen wurden gemäß den indonesischen Leitlinien behandelt (Kolposkopie, Zytologie, Biopsie, Behandlung fortgeschrittener Läsionen). Die Studie wurde von Akzeptanzfragebögen begleitet, die den teilnehmenden Frauen, den beteiligten Hebammen und den Dorfvorstehern (soziales Umfeld) vorgelegt wurden. Es wurden Schulungsworkshops für Hebammen, Gynäkologen und Vertreter des sozialen Umfelds konzipiert.

Ergebnisse: Es wurden spezielle Schulungsprogramme für Hebammen, das soziale Umfeld und Gynäkologen durchgeführt, um die Kenntnisse und Kompetenzen im Zusammenhang mit der Gebärmutterhalskrebsvorsorge zu erweitern (insgesamt ~400 Teilnehmer). 2100 Frauen in 21 Puskesmas (Grundversorgungseinrichtungen) wurden für die Studie rekrutiert. Die Akzeptanz der Selbstuntersuchung auf HPV in der rekrutierten Kohorte lag bei 100 %. Drei der vier Geräte boten eine hohe technische Anwendbarkeit (90-95 % technische Validität für den HPV-Nachweis). In einer Cluster-Randomisation wurden die HPV-assoziierten Testergebnisse hinsichtlich der klinischen Bedeutung für Präkanzerosen evaluiert. Die untersuchte Population wies eine unerwartet niedrige HPV-Prävalenz (2,4 %) auf, ohne Unterschiede zwischen Frauen aus ländlichen und städtischen Puskesmas. Der positive prädiktive Wert des Einsatzes von HPV-Tests betrug 34,1 %, während der negative prädiktive Wert 97,9 % ergab. Die Alterskohorte zwischen 40 und 50 Jahren sowie Frauen mit HPV 16/18-Infektionen wurden als vulnerable für das Vorliegen von Präkanzerosen identifiziert. Die Rücklaufquote für den Akzeptanzfragebogen lag bei 98 %. Die Akzeptanz der Nachbehandlung für HPV-positive Frauen lag bei 93 %, 7 % lehnten weitere klinische Untersuchungen ab.

Diskussion: Im Ergebnis der Studie kann zusammengefasst werden, dass ein HPV-basiertes Screening auf Gebärmutterhalskrebs mithilfe von Selbstabnahme-Kits auch unter den Bedingungen in Primärversorgungseinrichtungen umsetzbar ist. Der hohe negative prädiktive Wert weist darauf hin, dass die eingesetzten Verfahren als primäres Ausschlussverfahren für Risikogruppen im Rahmen des Screeningsprogramms eingesetzt werden können. Der niedrige positive prädiktive Wert darauf hin, dass weitere Testverfahren erforderlich sind, die in Kombination mit dem HPV-Test zu einer weiteren Einengung der Risikogruppen für Präkanzerosen eingesetzt werden sollten.

Auswirkungen: Nach den Besprechungen mit dem indonesischen Gesundheitsministerium und anderen Regierungsvertretern wird das von uns entwickelte Kommunikationskonzept, das speziell

auf die indonesischen Barrieren bei der Krebserklärung abgestimmt ist, die geplante landesweite Einführung der Selbstuntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs begleiten. Es wird das Gesundheitspersonal im ganzen Land dabei unterstützen, die gemeinsame Entscheidungsfindung für diese Vorsorgeprogramme zu verbessern. Der indonesische Botschafter, der indonesische Gesundheitsminister und der Gouverneur der Provinz Yogyakarta wurden in persönlichen Gesprächen über die Strategie informiert.

Nachhaltigkeit: Der HPV-Nachweis durch Selbstentnahme kann in einer bevölkerungsbezogenen Primärversorgung eingesetzt werden. Sie erfordert eine ausreichende Schulung der beteiligten Gesundheitsdienstleister. Für die Implementierungsforschung ist die Berücksichtigung des sozialen Umfelds für die Akzeptanz innovativer diagnostischer oder therapeutischer Ansätze von größter Bedeutung. Zielgruppenspezifisches Aufklärungsmaterial kann die Implementierung und Akzeptanz von Krebspräventionsprogrammen unterstützen. Die Einbindung von Regierungsvertretern von Beginn an war für die Durchführung des Projekts und die Verbreitung der Ergebnisse entscheidend.

Teil II: Eingehende Darstellung

Hintergrund: Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen; in 42 Ländern ist er jedoch die häufigste Krebstodesursache (Bray et al. 2018). In Indonesien macht er etwa 10 % aller Krebsfälle aus (WHO, 2019). Gleichzeitig ist Gebärmutterhalskrebs eine der am besten vermeidbaren Krebsarten. Er wird durch eine hartnäckige Infektion mit einem onkogenen humanen Papillomavirus verursacht (Kjaer et al. 1996; zur Hausen 2002; Bosch et al. 2008).

Die beiden wirksamsten Präventionsstrategien für Gebärmutterhalskrebs sind das HPV-Screening für erwachsene Frauen und die HPV-Impfung für Mädchen und junge Frauen. Die WHO hat im Rahmen ihrer globalen Strategie zur Eliminierung von Gebärmutterhalskrebs ehrgeizige Ziele in Bezug auf HPV-Screening und Impfung festgelegt. Die globalen Ziele, zu deren Umsetzung sich die WHO bis 2030 verpflichtet hat, lauten: 70 % aller erwachsenen Frauen sollten ein Gebärmutterhalskrebs-Screening erhalten und 90 % der Mädchen sollten eine HPV-Impfung erhalten haben (WHO 2019). Derzeit ist jedoch nicht bekannt, wie diese Ziele in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen erreicht werden können, in denen die meisten Todesfälle durch Gebärmutterhalskrebs auftreten. In Indonesien, einem der größten Länder der Welt, ermöglichte die Umsetzung des Nationalen Gesundheitssicherheitsprogramms und die anschließende Einführung der Nationalen Krankenversicherung seit 2014 diesem Land, die WHO-Ziele als Teil seiner nationalen Gesundheitsstrategie zu verfolgen. Die Durchführungsprozesse und die Akzeptanz des Screenings in der Bevölkerung reichen jedoch noch nicht aus, um eine flächendeckende Versorgung mit Gebärmutterhalskrebs-Screening zu gewährleisten. Dies ist zumindest in erheblichem Maße auf kulturelle Umsetzungsbarrieren zurückzuführen (Anwar 2018, Hassan 2018, Endarti 2018, Widiasih 2018, Haier et al., 2022). Um die Mehrheit der Frauen mit einem wirksamen Gebärmutterhalskrebs-Screening zu erreichen, müssen wahrscheinlich gemeinschaftliche Strategien entwickelt und in großem Maßstab eingesetzt werden. Wir schlagen daher ein wissenschaftliches Forschungsprogramm zur Umsetzung vor, das eine gemeinschafts- und klinikbasierte Strategie entwirft, entwickelt, testet und überträgt, die zwei verschiedene Ansätze für HPV- und Gebärmutterhalskrebs-Screening vergleicht.

Indonesien ist aktuell dabei, von visuellen Untersuchungen mit Essigsäure (VIA) zum HPV-Screening überzugehen. Um ein hohes Maß an Verfügbarkeit, Zugänglichkeit und Akzeptanz des Screenings in diesem Land sicherzustellen, soll eine landesweite Implementierungsstrategie umgesetzt werden. Für dieses Forschungsprojekt wurde eine langfristige Partnerschaft und Forschungskooperation mit dem indonesischen Gesundheitsministerium (MoH), der Krankenversicherung BPJS, der Muhammadiyah University Yogyakarta (UMY) und der Gadjah Mada University Yogyakarta (GMU) genutzt, die mehrere Projekte im Bereich öffentliche Gesundheit und Implementierungswissenschaft hervorgebracht hat.

Projektziele: Unser übergreifendes und langfristiges Forschungsziel war die Entwicklung einer klinisch wirksamen, kosteneffizienten und von der Zielgruppe akzeptierten Screeningstrategie, um die Eliminierung von Gebärmutterhalskrebs zu ermöglichen. Um dieses übergreifende Ziel zu erreichen, lauteten die Forschungsziele:

- Ziel 1: Leistungsbewertung einer unter Rahmenbedingungen der Primärversorgung geeigneten Form des HPV-Screening
- Ziel 2: Evaluation der Wirksamkeit verschiedener Methoden des Selbstabnahme-basierten HPV-Screening
- Ziel 3: Implementierung eines Bildungskonzepts für diesbezügliche Gesundheitsfürsorgemaßnahmen zur Anleitung des HPV-Screenings

- Ziel 4: Ermittlung des Wissens, Verhaltens und der Präferenzen der Bevölkerung für alternative HPV-Screeningstrategien
- Ziel 5: Identifizierung von Möglichkeiten und Ansätzen zur Übertragung der Ergebnisse der Implementierungsforschung auf das gesamte Land

Methodik: Unser IndoCerCa-Projekt war in der transdisziplinären Implementierungswissenschaft für Krebsvorsorge und -prävention angesiedelt. Die IndoCerCa-Studie verband hierfür verschiedene Komponenten der Implementierungsforschung. Basierend auf der Expertise der Partner in den Bereichen HPV-Vorsorge, Krebsprävention, öffentliche Gesundheit, Krebskompetenz und -aufklärung hatten wir ein Projekt zur Einführung von HPV-Selbsttests als neuartigen Ansatz für Indonesien konzipiert. Das Design des Projekts zielte auf alle wichtigen Aspekte der Implementierung eines für die Primärversorgung geeigneten Vorsorgekonzepts, insbesondere unter Berücksichtigung des lokalen Hintergrunds der Akzeptanz, Zugänglichkeit und der hohen Bedeutung gefährdeter Gruppen (ländliche/abgelegene und arme Bevölkerung). Die ausgewählte Region Yogyakarta (DIY) wurde als beispielhaft für Indonesien betrachtet und als Pilotregion evaluiert, um einen potenziellen Rollout-Plan für das gesamte Land zu erstellen.

Während mehrere Komponenten des populationsbasierten HPV-Screeningtests bereits definiert waren – basierend auf allgemeiner kultureller Akzeptanz, technischer Machbarkeit und finanzieller Tragfähigkeit – wurden Details der lokalen Testlogistik und der begleitenden klinischen Triage in einer ersten Konzeptionsphase festgelegt, wie etwa der Umgang mit Bioproben und technisches Training für den Einsatz der Testverfahren. Der endgültige Bereitstellungsprozess, der zwei verschiedene Ansätze (Urin, Abstrich) des HPV-Selbsttests mit klinischer Triage umfasste, wurde dann in die Intervention überführt, deren analytische Eignung in einem populationsbasierten Implementierungsversuch getestet wurde.

Die Durchführung der klinischen Studie erfolgte in mehreren Abschnitten. Zunächst wurde in einer Pilotphase geprüft inwieweit die vorgesehenen Entnahmeverfahren eine ausreichende technische Validität bezüglich des Nachweises von HPV-Infektionen ermöglichen. Nach Vorliegen dieser technischen Validitätsergebnisse wurde die Hauptstudie in den 21 vorgesehenen Puskesmas umgesetzt. Diese Einrichtungen in der Primärversorgung waren entsprechend der demographischen Charakteristik kann einer ländlichen bzw. einer globalen Charakteristik zugeordnet. Diese Zuordnung wurde zur Qualifikation der Cluster-eine Meditation eingesetzt, sodass die zu testenden Entnahmeverfahren gegeneinander randomisierte verglichen werden konnten.

Zur klinischen Validierung der HPV-Testergebnisse und Bestimmung des prädiktiven Werts in Bezug auf Erkennung von Präkanzerosen wurden alle HPV-positiven Frauen sowie eine gleichgroße Kontrollgruppe von HPV-negativen Frauen einer Kolposkopie-Kontrolle unterzogen. Aufgrund der begrenzten klinischen Untersuchungskapazitäten in Indonesien war eine vollständige Abbildung der gesamten Studienkohorte nicht umsetzbar.

Um eine möglichst hohe Akzeptanz aller Beteiligten zu erreichen, wurden in Vorbereitung der Durchführung der Studie Trainingsworkshops für die beteiligten Hebammen, das Laborpersonal und die Studienteams der beiden beteiligten Universitäten durchgeführt. Diese wurden ergänzt durch Aufklärungsworkshops für Dorfälteste (Kadars) und Vertreter des sozialen Umfelds in der untersuchten Region. In ca. sechsmonatigem Abstand wurde eine Bewertung der Rekrutierung innerhalb des Studienteams vorgenommen und gegebenenfalls Maßnahmen zur Klärung von aufgetretenen Problemen und Anpassung der Studiendurchführung in die Wege geleitet.

Die Bewertung der HPV-Testverfahren im klinischen Primärversorgung Einsatz wurde begleitet durch eine Evaluation der Akzeptanz derartiger Screeningsprogramme innerhalb der Zielgruppe der betroffenen Frauen im Alter zwischen 30 und 55 Jahren. Hierzu wurden spezifische Fragebögen entwickelt und

validiert, die Frage Kategorien zur krebsbezogenen Wissensbasis, zu Informationsquellen, zu Kenntnissen über Präventions- und Vorsorgeverhaltens sowie zur Bewertung des indonesischen Gesundheitssystems enthielten. Die entwickelten Fragebögen wurden an die Zielgruppen der betroffenen Frauen, des sozialen Umfelds und der beteiligten Hebammen angepasst. Die Fragen wurden so gestaltet, dass soweit im Freien Kontext umsetzbar eine equidistante Antwortskala zum Einsatz kam. Alle Personen des Fragebogens wurden in einem mehrstufigen Verfahren validiert. Im ersten Schritt wurde eine inhaltliche Überprüfung im Delphi-Verfahren vorgenommen. Der zweite Validierungsschritt beinhaltete die kulturgerechte Übersetzung der Fragen durch eine muttersprachliche Ärzten in einem letzten Schritt wurden die so aufgestellten Fragebögen mit jeweils fünf Testpersonen der Zielgruppen hinsichtlich Verständlichkeit überprüft nach der Freigabe der Fragebögen erfolgte eine technische Umsetzung über eine Tablet-basierte Plattform. Diese war erforderlich, da in einigen ländlichen Regionen der Zielprovinz keine stabile Versorgung Internetzugang zu gewährleisten war. Die gewählte technische Lösung ermöglichte es jedoch, die entsprechenden Daten zu datenschutzkonform auszuleben, dass eine Übertragung in die dafür vorbereitete Datenbank vorgenommen werden konnte.

Ergebnisse:

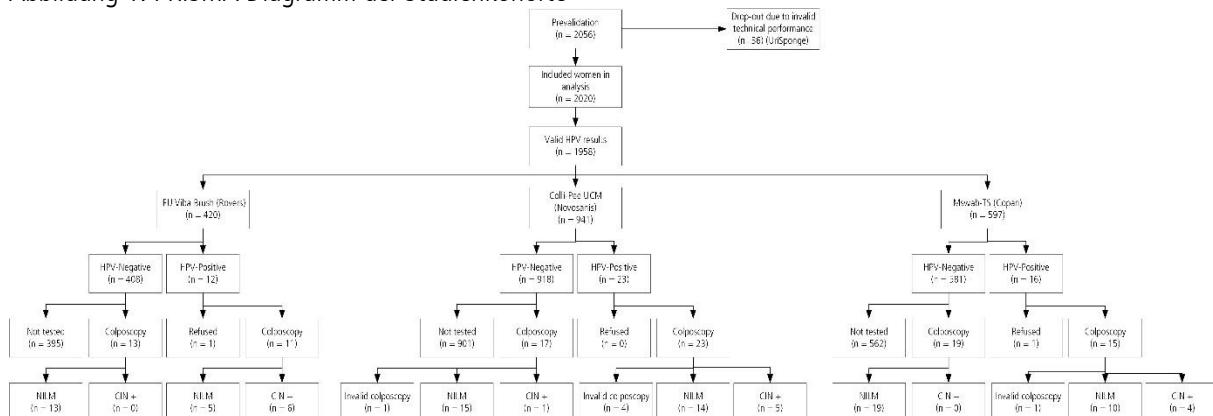
Technische Validierung der Selbstentnahmeverfahren

In einer ersten Pilotgruppe (n=295) wurde die technische Validität jedes Selbstentnahme-Kits bewertet. In dieser Gruppe zeigten Colli-Pee und MSwab® 100 % Nachweisraten für menschliche DNA, während Viba Brush® bei 76,5 % und UriSponge™ nur bei 5,6 % der analysierten 36 Teilnehmer gültige Tests lieferten. Daher wurde das letztgenannte Kit von der nachfolgenden Bewertung ausgeschlossen und durch die Selbstentnahme mit dem zweiten urinbasierten Kit (Colli-Pee) ersetzt. Allen Teilnehmern dieser Gruppe wurde eine zweite urinbasierte Selbstentnahme angeboten.

Rekrutierung der Studienkohorte

Insgesamt wurden 2056 Teilnehmerinnen rekrutiert und 2020 Frauen in die Endauswertung einbezogen. (Abbildung 1) Mit den drei Probenentnahmegegeräten wurden für 1958 Teilnehmerinnen technisch gültige HPV-Tests mit endgültigen DNA-Nachweisraten von 92,1 % für Viba Brush®, 99,4 % für Colli-Pee und 99,7 % für MSwab® durchgeführt. Dieser Zusammenhang der technischen Gültigkeit mit den Probenentnahme-Kits war signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 1: PRISMA Diagramm der Studienkohorte

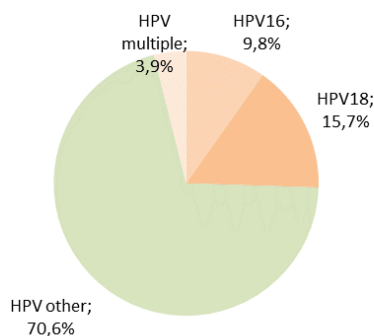


Nachweis von HPV-DNA

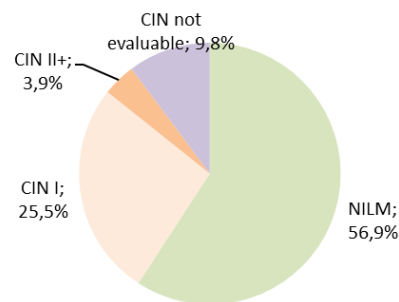
HPV-DNA wurde in 51 Fällen nachgewiesen, was einer Prävalenz von 2,6 % in der Zielpopulation entspricht. Diese Nachweisrate unterschied sich geringfügig, aber nicht signifikant zwischen den Probenentnahme-Kits (2,3 % - 2,9 %) oder der Probenentnahmemethode (Urin: 2,4 %; Abstrich 2,8 %). Bei 29,4 % der HPV-positiven Frauen wurden Hochrisiko-Genotypen (HPV16/18) nachgewiesen. (Abbildung 2a) In zwei Fällen war die HPV16-Infektion mit anderen HPV-Genotypen kombiniert. Diese Genotypverteilung war für die Geräte oder die Probenentnahmemethoden vergleichbar und auch nicht signifikant mit der verwendeten Technologie verbunden.

Abbildung 2:

a) Verteilung der HPV-Genotypen



b) Verteilung der Präkanzerosen in der Kolposkopie-Gruppe



Klinische Validierung

Insgesamt wurde 100 Frauen eine Kolposkopie in Kombination mit Pap-Abstrich-Zytologie und Zervixbiopsie (Histologie) angeboten (51 HPV-positiv, 49 HPV-negativ). Zwei der HPV-positiven Teilnehmerinnen lehnten eine weitere klinische Untersuchung ab (Ablehnungsrate 2,0 %). In 6/98 (5 HPV-positiv, 1 HPV-negativ) Fällen ergab die pathologische Untersuchung unzureichende Materialmengen, die als ungültige Kolposkopie eingestuft wurden (6,1 %). CIN-positive Situationen wurden bei 16 der auswertbaren Teilnehmerinnen bestätigt (15/44 HPV-positiv [34,1 %], 1/48 HPV-negativ [2,1 %]) und zwei HPV-positive Frauen zeigten hochriskante CIN2+-Ergebnisse [2/44; 4,5 %; keine HPV-negativ].

Zur Berechnung der Testleistung wurde die zufällig ausgewählte HPV-negative Kolposkopiegruppe (einschließlich Drop-out- und ungültiger Kolposkopieraten) auf die gesamten HPV-negativen Teilnehmerinnen hochgerechnet. Diese Zahlen wurden verwendet, um Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte (PPV, NPV) für das HPV-basierte Screening mit Selbstproben zu ermitteln. Tabelle 1 enthält diese Daten zur Identifizierung der CIN-Positivität und zur Erkennung der Hochrisikogruppe CIN2+. Insgesamt kann von CIN-Positivität bei 2,8 % der Zielpopulation ausgegangen werden, während nur bei 0,1 % ein Hochrisiko-CIN2+-Zervixstatus erwartet wird.

Tabelle 1:

	Alle CIN positiven	CIN II+
Sensitivität	27,4%	100,0%
Spezifität	98,5%	97,7%
Positiver prädiktive Wert (PPV)	34,1%	4,5%
Negativer prädiktive Wert (NPV)	97,9%	100,0%
Prävalenz	2,8%	0,1%

Determinanten der HPV- und CIN-Positivität

Anschließend wurden die erhaltenen Testergebnisse hinsichtlich möglicher Untergruppen und demografischer Determinanten ausgewertet. Beim Vergleich der Lokalisation der Puskemas war der Prozentsatz ungültiger Testergebnisse signifikant mit ländlichen (5,5 %) und städtischen (1,2 %) Primärversorgungseinheiten verbunden ($p < 0,001$). Bei den Testergebnissen wurden jedoch keine ähnlichen Unterschiede festgestellt (HPV-Positivität 2,4 % vs. 2,7 %). Insgesamt gab es allerdings eine Tendenz zu höheren CIN-Positivitätsraten in ländlichen als in städtischen Gebieten (25,0 % vs. 10,4 % aller Kolposkopien; $p = 0,054$). Hochrisiko-CIN2+ war gleichmäßig verteilt (Prävalenz 0,1 %). (Abbildung 2b)

Die unterschiedlichen Altersgruppen waren nicht mit der technischen Testvalidität verbunden ($p = 0,982$). HPV-Positivität war auch nicht mit dem Alter der Teilnehmer verbunden und Hochrisiko-Genotypen HPV16/18 wurden in allen untersuchten Altersgruppen nachgewiesen. Im Gegensatz dazu war die CIN-Positivität zwischen den verschiedenen Altersgruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$) und am ausgeprägtesten in der Gruppe der 40- bis 44-Jährigen (53,3 % aller CIN-positiven Teilnehmer). Beim Vergleich des Bildungsniveaus der Teilnehmer und ihres Familienstands wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Testvalidität ($p = 0,582$; $p = 961$) und der HPV-Positivität ($p = 0,720$; $p = 0,983$) festgestellt.

Diskussion: Gebärmutterhalskrebs ist weltweit die vierthäufigste Krebsart bei Frauen und in Indonesien die zweithäufigste Krebsart. Bei etwa 70 % der indonesischen Frauen wird die Krankheit erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was die Notwendigkeit von Früherkennungsprogrammen unterstreicht. Obwohl Indonesiens nationales Gebärmutterhalskrebs-Screening-Programm den WHO-Richtlinien entspricht, nehmen laut Forschung lediglich 12 % der Frauen im Alter zwischen 30 und 49 Jahren an Screening-Programmen teil. Daher konzentrierte sich unsere Untersuchung auf die Implementierung von HPV-basierten Selbstabnahme in Einrichtungen der Primärversorgung. Unter den 1958 Frauen in unserer Studie, die sich einem technisch gültigen HPV-Test unterzogen, beobachteten wir eine niedrigere geschätzte Prävalenz von 2,6 % (51 Fälle) in der Zielbevölkerung im Vergleich zur gemeldeten Prävalenz in Indonesien und anderen LMICs in Asien.

Unsere Studie untersuchte vier verschiedene Abstrich- oder Urin-basierte Kits zur HPV-Selbstentnahme. Es wurden erhebliche Unterschiede in der technischen Validität der DNA-Nachweisraten zwischen den Kits festgestellt. UriSponge® musste aufgrund unzureichender technischer Testvalidität von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden. Die anderen drei Kits erreichten gute Nachweisraten von über 90 %. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenzrate zwischen den Kits. Diese Ergebnisse unterstreichen die Eignung sowohl von Abstrich- als auch von Urintests für eine effektive HPV-Selbstentnahme und bieten flexible Optionen für Screening-Programme selbst unter Bedingungen der Primärversorgung, wo nur die Unterstützung von Hebammen verfügbar ist.

Die Gesamtleistung des HPV-Nachweises war mit einer Spezifität von 98,5 % gut. Die Sensitivität (27,4 %) und der positive Vorhersagewert (PPV) (34,1 %) waren jedoch aufgrund der geringen Prävalenz in der Zielpopulation niedrig.

Es gab in ländlichen Gebieten etwas mehr ungültige Tests als in städtischen Gebieten, was darauf hindeutet, dass Frauen in ländlichen Regionen möglicherweise mehr Schwierigkeiten mit der Selbstprobenentnahme haben. Dies weist darauf hin, dass eine gezieltere Schulung im Umgang mit der Selbstprobenentnahme in ländlichen Gebieten erforderlich ist.

Sowohl unsere Studie als auch andere Berichte haben einen hohen Anteil an Hochrisiko-Genotypen an der Gesamtprävalenz festgestellt. In unserer positiven Population wurde bei 29,4 % festgestellt, dass sie Hochrisiko-Genotypen, HPV16 und HPV18 oder HPV16 in Kombination mit anderen Genotypen, tragen. Dies entspricht bereits publizierten Ergebnissen aus dieser Region.

Alle Frauen, die positiv auf HPV getestet wurden, unterzogen sich einer Kolposkopie, zusammen mit einer gleichen Anzahl zufällig ausgewählter HPV-negativer Frauen. In der Zielpopulation wurden 16 Fälle CIN-positiver Frauen identifiziert, was einer Positivitätsrate von 2,8 % entspricht. Innerhalb dieser Gruppe wurden zwei Fälle als Hochrisiko-CIN2+ (0,1 %) klassifiziert. Es gab einen nicht signifikanten Trend, der auf eine höhere CIN-Positivität in ländlichen Gebieten hindeutete. Die CIN-Positivitätsrate unterschied sich signifikant zwischen den Altersgruppen und war in der Altersgruppe der 40- bis 44-Jährigen mit 53,3 % am ausgeprägtesten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit internationalen Studien, die ebenfalls erhebliche altersbedingte Unterschiede bei der CIN-Positivität gezeigt haben, wobei die CIN-Prävalenz bei Frauen mittleren Alters tendenziell höher ist als bei jüngeren oder älteren Frauen. Die begrenzte Stichprobengröße unserer Studie und die niedrige Prävalenz mit nur 16 Fällen von CIN-Positivität schränken jedoch die Validität dieser Ergebnisse ein, sodass zukünftige Forschungen mit größeren Stichproben unabdingbar sind, um diese altersspezifischen Trends zu bestätigen.

Hinsichtlich der technischen Validität der Tests, der HPV-Positivität und der Hochrisiko-Genotypen konnten zwischen den verschiedenen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Darüber hinaus wurden keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich des Familienstands und des Bildungsniveaus festgestellt. Innerhalb des Landes können regionale Unterschiede hinsichtlich des kulturellen und verhaltensmäßigen Hintergrunds auftreten, die bei zukünftigen Auswertungen berücksichtigt werden sollten.

Während die Akzeptanzrate für die Kolposkopie hoch war (nur 2 % lehnten eine weitere klinische Untersuchung ab), war die Genauigkeit des von ausgebildeten Gynäkologen durchgeführten Verfahrens suboptimal. Bei 6,1 % der Kolposkopien wurde nicht genügend Material entnommen, was zu ungültigen zytologischen/histologischen Ergebnissen führte. Dies steht im Einklang mit der begrenzten Verfügbarkeit von Kolposkopiediensten und histopathologischen Laboren in ressourcenarmen Umgebungen.

Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass sich ein HPV-basierter Test als Screeningverfahren zum Ausschluss von Risikogruppen auch unter den technischen Bedingungen der Primärversorgung wenn Indonesien eignet. Der hohe negative prädiktive Wert weist darauf hin, dass dieser Test als primäres Verfahren im Screening eingesetzt werden sollte. Gleichzeitig deutet der niedrige positive prädiktive Wert jedoch darauf hin, dass das Verfahren mit einem weiteren Screening Test kombiniert werden sollte, sodass eine bessere Identifikation von betroffenen Frauen mit HPV-Aktionen und Vorliegen einer Präkanzerose realisiert werden kann. Darüber hinaus bleibt zu prüfen, ob es relevante regionale Unterschiede innerhalb von Indonesien gibt, die eine Anpassung der Screeningstrategien im regionalen Kontext erforderlich machen.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse der Studie werden derzeit in Form von zwei Manuskripten vorbereitet, die im Laufe des Jahres 2024 zur Publikation eingereicht werden.

Zum Ende der Projektlaufzeit wurden die Ergebnisse bei gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern in Indonesien umfassen vorgestellt und diskutiert:

- Director General des indonesischen Gesundheitsministeriums
- Referatsleitung Vorsorgeprogramme des indonesischen Gesundheitsministeriums
- Botschafter der Republik Indonesien in Deutschland
- Gouverneur der Provinz Yogyakarta

Die im Rahmen des Projekts arbeiteten Aufklärungsunterlagen in indonesischer Sprache wurden allen beteiligten Partnern zur kostenfreien Nutzung zur Verfügung gestellt.

Langzeit-Perspektive: Das umgesetzte Projekt ist Teil einer anhaltenden deutsch-indonesischen Gesundheitszusammenarbeit, die seit 2013 von deutschen Ministerien und indonesischen

Partnerorganisationen (Regierung und nationale Gesundheitsorganisationen) finanziert und unterstützt wird. Diese Projekte führten bereits zur Implementierung angepasster Gesundheitsprozesse, wie neuartiger Überweisungsstrukturen für die primäre Gesundheitsversorgung und Modelle für die kardiovaskuläre Gesundheitsversorgung. Die daraus resultierende Projekterfahrung sicherte die Erreichung des politischen Ziels, die Einführung eines landesweiten Krebsvorsorgeprogramms in Indonesien vorzubereiten, wie die staatliche Unterstützung des Projekts zeigt. Basierend auf den Ergebnissen des IndoCerCa-Projekts wird seit 2023 ein Rollout-Plan für ein auf Selbsttests basierendes Gebärmutterhalskrebs-Screening seitens des Gesundheitsministeriums in Indonesien umgesetzt.

Die intensive Einbindung nationaler und regionaler Regierungen, der nationalen Krankenversicherung, einflussreicher NGOs und akademischer Institutionen in dieses Projekt konnte die gezielte Einführung im gesamten Land maßgeblich unterstützen.

Beide oben genannten Fragestellungen zur Weiterentwicklung der passenden Screeningstrategie sowie der Analyse möglicher regionaler Unterschiede hinsichtlich der HPV-Prävalenz wurden als IndoCerCa-2 Studie konzipiert, die in nachfolgenden Antragsverfahren jedoch bisher nicht als förderungswürdig eingestuft wurde.

Alle Partner haben vereinbart, die wissenschaftliche sowie pädagogische Zusammenarbeit fortzusetzen, wobei der Schwerpunkt auf der Befähigung des indonesischen Standorts liegt, Krebsvorsorgeprojekte zu leiten, zu verwalten und zu kontrollieren.

Verwendung der Zuwendung: Im Rahmen des Projekts wurden alle wesentlichen Zielsetzungen und Meilensteine vollständig umgesetzt. Der dafür konzipierte Zeitplan konnte weitgehend eingehalten werden. Daher war es möglich, die Zielsetzung der Studienrekrutierung innerhalb der angestrebten Laufzeit vollständig zu realisieren. Dies war jedoch nur möglich, da seitens der indonesischen Partner eine sehr umfassende Unterstützung des gesamten Projektes durch den Einsatz eigener personeller Ressourcen sowohl innerhalb der beteiligten Universitäten als auch bei den beteiligten Gesundheitsbehörden und Puskesmas ermöglicht wurde. Dies ist in erheblichem Maße als Eigenleistung der indonesischen Partner über die bereitgestellte Projektfinanzierung hinausgegangen.

Der geplante Finanzrahmen für Sachmittel wurde ebenfalls eingehalten werden, wobei auch hier eine intensive Unterstützung seitens der Medizinproduktehersteller erforderlich war. Das beschaffte mobile Kolposkopiegerät wurde für die klinischen Schulungen der indonesischen Gynäkologen sowie die Durchführung der Kontrolluntersuchungen im Rahmen der klinischen Studie eingesetzt. Es wird beantragt, das Gerät den indonesischen universitären Partnern (UMY) für die Weiterführung der Ausbildung der Ärzte in der Region zu überlassen.

Die Abstimmung während der Studiendurchführung über räumliche Distanzen hinweg unter federführender Koordination der Projektmanagerin hat es ermöglicht, frühzeitig Barrieren für die Studien Umsetzung zu identifizieren. Auf der Grundlage dieser regelmäßigen Zwischenevaluation wurde das Schulungskonzept angepasst und auf weitere Zielgruppen erweitert. Neben den an der Studie beteiligten Hebammen in den Puskesmas sowie dem beteiligten Laborpersonal wurden folgende Aktivitäten realisiert:

- Kolposkopie-Training für Gynäkologen der beteiligten Universitäten
- Aufklärungsworkshops für das soziale Umfeld in der untersuchten Region (Dorfälteste – Kadars)
- Erstellung von insgesamt sechs Aufklärungsvideos im Zusammenhang mit Gebärmutterhalskrebs und zugehörigen Screeningverfahren durch die rekrutierte Wissenschaftlerin in Zusammenarbeit mit den Experten vor Ort

Insgesamt wurden mit den unterschiedlichen Schulungsformaten ca. 400 Personen erreicht. Die Finanzierung dieser Zusatzmaßnahmen erfolgte weitgehend als Eigenleistung der indonesischen

Universitäten. Aus dem Projekt stammende Sachmittel für die Workshops wurden hierfür als Ko-Finanzierung eingesetzt.

Teil III: Erfolgskontrollbericht

Alle Aspekte der ursprünglichen Aufgabenstellung des Projekts konnten weitgehend im Rahmen des gesteckten Zeitplans eingehalten und umgesetzt werden. Lediglich die Bereitstellung von Daten der Krankenkasse konnte nicht in der geplanten Form umgesetzt werden, da diese aufgrund der Pandemiebedingten Verzögerungen der Aufbereitung nicht ausreichend aktuell im Sinne der gewünschten Fragestellung waren.

Hinsichtlich des Gesamtbudgets wurden nur leichtfügige Anpassungen nötig: Die Study Nurse wurde nicht an der MHH benötigt, sondern durch die indonesischen Partner abgedeckt. Parallel haben wir erweiterte Aufgaben bei der wissenschaftlichen Unterstützung und Auswertung übernommen (E13). Die Reisekosten haben sich von der Beantragung bis zur Durchführung erheblich verteuert. Im Gegenzug konnten günstige Konditionen bei beteiligten Firmen realisiert werden und somit gesamthaft eine kostenneutrale erfolgreiche Projektdurchführung gewährleistet werden.

Erreichung der angestrebten Meilensteine und Erfolgsindikatoren

	Meilenstein	Erreicht
MS1a	Co-creation workshop with relevant stakeholders completed (M3)	11/21
MS1b	Ethikantrag und formale Unterlagen vorbereitet (M3)	12/21
MS1c	Aufbau eines Studienteams vor Ort (M4)	11/21
MS1d	Workflow für Probenabnahme und Handling abgestimmt und implementiert (M2)	12/21
MS1e	Abstimmung der Studie mit den örtlichen Gesundheitsbehörden (M3)	11/21
MS2	Fragebogen für Akzeptanz vorbereitet (M3)	03/22
MS3	Anpassung des Fragebogens an verschiedene Zielgruppen (CHW, Umfeld) (M4)	05/22
MS4a	Elektronisches Datensystem vorbereitet (M6)	04/22
MS4b	Zustimmung Ethikkommission (M6)	04/22
MS4c	Start Rekrutierung (M7)	10/22
MS4d	Abschluss Rekrutierung (M18)	10/23
MS5	Übernahme soziodemographischer Daten der Krankenkasse (BPJS) (M9)	Nicht umgesetzt
MS6	Finalisiertes Schulungsmaterial für alle Zielgruppen(M3)	05/22
MS7	Abgeschlossenes Training für alle beteiligten Gruppen (M4)	09/22
MS8a	Umfrage Studienteilnehmerinnen abgeschlossen (M18)	10/23
MS8b	Umfrage CHW abgeschlossen (M18)	04/23
MS9	Datenauswertung abgeschlossen (M21)	01/24
MS10a	Stakeholder Workshop (Ministerien, Gesundheitspolitik) umgesetzt (M3)	05/22
MS10b	Ergebnisse an alle Stakeholder übermittelt (M24)	11/23
MS11a	Anpassung Datenmanagementplan (M12)	05/23
MS11b	Update Risikomanagementplan (M12)	05/23
MS11c	Stakeholder workshop für Roll-Out Konzept des Screenings (M21)	11/23
MS11d	Abschlussberichte erstellt (M24)	24/24

Wissenschaftlich-technische Ergebnisse des Vorhabens

- vollständige Rekrutierung der angestrebten Teilnehmerzahl im Rahmen der Evaluationsstudie (siehe Ergebnisse Teil 2)

- umfassende Evaluation der technischen Validität der eingesetzten Analyseverfahren und des prädiktiven Werts der HPV-Testung für die Identifikation von Präkanzerosen bei Gebärmutterhalskrebs
- Analyse der HPV-Prävalenz sowie der Prävalenz von Präkanzerosen in einer repräsentativen regionalen Kohorte in der Provinz Yogyakarta
- Identifikation von Einflussfaktoren auf die oben genannte Prävalenz
- Evaluation der Akzeptanz von HPV-basierten Testverfahren in der Zivilbevölkerung sowie den beteiligten medizinischen Fachkräften in der Primärversorgung Indonesiens
- eine Bewertung der aktuellen Versorgungslage zum Gebärmutterhalskrebs in Indonesien auf der Grundlage von Krankenkassendaten konnte nicht vorgenommen werden, da diese nicht in der gewünschten Datenqualität zeitnah zur Verfügung gestellt werden konnten.

Ergebnisse zum Gesundheitsverhalten und zur Gesundheitskompetenz

Im Verlauf der die studienbegleitenden Versorgungsforschung wurde ein Bildungskonzept entwickelt, das die Besonderheiten des kulturellen Umfelds in Indonesien berücksichtigt. Basierend auf quantitativen Daten sei Evaluation und spezifische Handlungsfelder zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz und in der Akzeptanz von Screeningverfahren erarbeitet. Diese wurden in kulturell adaptierter Form in indonesischer Sprache für die weitere kostenfreie Nutzung durch die Projektpartner bereitgestellt.

Wissenschaftliche Perspektiven

auf der Grundlage der Ergebnisse des Projekts wurde ein Studienkonzept für eine IndoCerCa-2 Studie erarbeitet. Schwerpunkte hierbei sind der regionale Vergleich von Referenzen der HPV-Infektion aufgrund der überraschend niedrigen Prävalenz der untersuchten Region. Darüber hinaus ist auf der Grundlage der erhaltenen prädiktiven Werte für HPV-Verfahren vorgesehen, ein zweites molekular-basiertes Testverfahren in Kombination mit dem HPV-basierten Screening zur besseren Identifikation der für Präkanzerosen vulnerablen Gruppen zu evaluieren und einer gesundheitsökonomischen Bewertung zu unterziehen. Die hierfür eingereichten Förderanträge wurden bisher jedoch nicht zur weiteren Förderung empfohlen.