



Bundesamt
für Strahlenschutz

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

Machbarkeitsstudie für eine interdisziplinäre Studie zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Umwelt-, genetischen Faktoren und Leukämie in B-Zell ALL Patienten im Kindesalter

Vorhaben 3620S92412

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)

Unterauftragnehmer:
International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

D. Baaken
F. Erdmann
A. Olsson
F. M. Onyije
J. Schüz
D. Wollschläger

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMUV (Ressortforschungsplan) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: ePost@bfs.de

De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

BfS-RESFOR-206/22

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:

[urn:nbn:de:0221-2022112435655](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2022112435655)

Salzgitter, November 2022

INHALT

1	HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG.....	6
2	EINZELZIELSETZUNG	9
2.1	Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	9
2.2	Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen.....	9
2.3	Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie	9
2.4	Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie.....	9
3	METHODIK.....	10
3.1	Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	10
3.2	Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen.....	11
3.3	Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie	11
3.4	Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie.....	12
4	DURCHFÜHRUNG	13
4.1	Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	13
4.1.1	Einschlusskriterien	13
4.1.2	Suchstrategie, Informationsquellen und Datenextraktion.....	13
4.1.3	Qualitätsbewertung und Verzerrungsrisiko in eingeschlossenen systematischen Übersichten	14
4.1.4	Evidenz für Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter	14
4.1.5	Identifizierung von laufenden und neu beginnenden oder geplanten klinischen ALL-Studien in Deutschland.....	14
4.2	Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen.....	15
4.2.1	Informationen zu klinisches Studien der pädiatrischen ALL in Deutschland	15
4.2.2	Datenschutzvotum	17
4.2.3	Ethikvotum	17
4.3	Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie	18

4.3.1	Konzept für die Durchführung einer Pilotstudie: CLERF-Pilot.....	18
4.3.2	Erfassung von Umweltrisikofaktoren	19
4.3.3	Erfassung von weiteren genetischen Risikofaktoren	20
4.3.4	Erweiterte Fallzahlplanung	20
4.3.5	Zeit- und Kostenplan	20
4.4	Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie.....	20
5	ERGEBNISSE	22
5.1	Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik	22
5.1.1	Systematische Literatursuche	22
5.1.2	Qualitätsbewertung und Verzerrungsrisiko	22
5.1.3	Umweltbedingte Risikofaktoren	23
5.1.4	Genetische Risikofaktoren.....	25
5.2	Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen.....	26
5.2.1	Informationen zu klinischen Studien der pädiatrischen ALL in Deutschland	26
5.2.2	Datenschutzvotum	27
5.2.3	Ethikvotum	27
5.3	Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie	28
5.3.1	CLERF-Pilot.....	28
5.3.2	Erfassung von Umweltrisikofaktoren	39
5.3.3	Erfassung von weiteren genetischen Risikofaktoren	42
5.3.4	Erweiterte Fallzahlplanung	43
5.3.5	Zeit- und Kostenplan	52
5.4	Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie.....	55
5.4.1	Klinische ALL-Studien bei Kindern in Deutschland.....	55
5.4.2	Studiendesign	55
5.4.3	Fragebogen- und Expositionserhebung	56
5.4.4	Weitere genetische Untersuchungen	57
5.4.5	Fallzahl	58

5.4.6	Zeit- und Kostenplan	59
5.4.7	Datenschutzvotum und Ethikvotum	59
5.4.8	Überlegungen jenseits des Forschungsauftrags dieser Machbarkeitsstudie: internationale Perspektive und Möglichkeit für zukünftige Kooperationen.....	60
6	ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT	62
7	EMPFEHLUNG	64
8	LITERATURVERZEICHNIS	65
9	ANLAGEVERZEICHNIS	71
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	72
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	73

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Krebserkrankungen bei Kindern sind mit einem Anteil von ca. 1% an allen malignen Erkrankungen selten. Gleichwohl ist Krebs die häufigste Ursache für krankheitsbedingte Kindersterblichkeit in Industrieländern (BUKA et al. 2007). Jährlich erkranken in Deutschland ca. 1.850 Kinder unter 15 Jahren an Krebs (ERDMANN et al. 2020). Bei einer Bevölkerungszahl von etwa 11 Millionen Kindern in dieser Altersgruppe entspricht dies einer durchschnittlichen jährlichen altersstandardisierten Inzidenz von 16,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern (ERDMANN et al 2020; ROBERT KOCH-INSTITUT 2020). Im Kindesalter ist Leukämie die meist verbreitete Krebserkrankung bei Kinder in Industrieländern, mit ca. 34% aller Krebserkrankungen im Kindesalter (KAATSCH 2010).

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Gruppe der Leukämien bei Kindern, wobei über 80% der ALL-Erkrankungen dem molekulargenetischen Subtyp der B-Zell ALL zugeordnet werden können (HUANG et al. 2020). Im Hinblick auf die Entstehung der ALL wird vermutet, dass möglicherweise bereits in-utero eine initiale chromosomale Veränderung auftritt („first-hit“), auf welche weitere postnatale genetische Änderungen folgen können. Häufig wird als „first hit“ eine chromosomale Translokation identifiziert. Bei der pädiatrischen B-Zell ALL wird der Transkriptionsfaktor ETV6 dabei mit dem Transkriptionsfaktor RUNX1 fusioniert (Transkriptionsfaktor ETV6-RUNX1, auch bekannt als TEL-AML1). Das Vorkommen dieses fusionierten Transkriptionsfaktors wird auf ca. 1% unter allen Neugeborenen geschätzt. Bei Fällen von pädiatrischer ALL wird dieser Faktor wiederum bei ca. 25% der Kinder beobachtet (GREAVES 2018; GREAVES 1997).

Damit es zu einer Manifestation der Leukämie kommt, wird eine zweite Mutation nach dem „first hit“ als Bedingung vermutet. Diese Mutation könnte durch eine Reihe von Umweltfaktoren bedingt werden. Der Begriff Umweltfaktoren wird von Studie zu Studie unterschiedlich breit ausgelegt. Das Spektrum reicht von allen Faktoren, die nicht genetische Ursprünge haben, bis zu ausschließlich Umweltschadstoffen in Luft und Wasser (SCHÜZ & ERDMANN 2016). Als etablierter Umweltfaktor für Krebserkrankungen im Kindesalter gilt die Exposition durch ionisierende Strahlung (SCHÜZ & ERDMANN 2016). Evidenz für diesen Zusammenhang setzt sich zum einen aus Studien zu Atombombenüberlebenden in Hiroshima und Nagasaki (WALSH & KAISER 2011; RICHARDSON et al. 2009; PRESTON et al. 1994; PRESTON et al. 2004; OZASA et al. 2011; PRESTON et al. 2008) und zum anderen aus einer Vielzahl von Studien zur medizinischen Exposition durch ionisierende Strahlung zusammen (SCHULZE-RATH, HAMMER & BLETTNER 2008; WAKEFORD 2008; WAKEFORD 2013; LITTLE 2008). Die medizinische Anwendung von ionisierender Strahlung und die damit verbundene Forschung lässt sich in zwei Bereiche differenzieren: den Bereich der therapeutischen Anwendung und den Bereich der diagnostischen Anwendung (WAKEFORD 2013). Insbesondere die therapeutische Anwendung, mit einer deutlichen höheren Exposition durch ionisierende Strahlung im Vergleich zur diagnostischen Anwendung, wird als etablierter Risikofaktor für die Pathogenese von Leukämie im Kindesalter bewertet. Im Bereich der therapeutischen Anwendung wurden für die Exposition durch ionisierende Strahlung bei benignen Erkrankungen wie beispielsweise der Tinea Capitis, Assoziationen mit Leukämie im Kindesalter beobachtet (RON, MODAN & BOICE 1988; SHORE et al. 2003; KLEINERMAN 2006). Zum anderen wurden erhöhte Risiken für eine Leukämie nach einer ersten Krebserkrankung im Kindesalter identifiziert. Diese Beobachtung wird im Zusammenhang mit der Strahlentherapie zur Behandlung der ersten Krebserkrankung gesehen (NGUYEN et al. 2008; HIJAYA et al. 2009).

In der Monographie Epidemiology of Childhood Cancer von Little, welche von der International Agency for Research on Cancer (IARC) im Jahr 1999 veröffentlicht wurde, findet sich ein umfassender Überblick an publizierten Studien zu Leukämie bei Kindern und weiteren Umweltfaktoren bis zum Jahr 1997 (LITTLE 1999). In einer Übersichtsarbeit von Stiller aus dem Jahr 2004 sind aktuelle Studien nach 1997 ergänzt (STILLER 2004). Zu den diskutierten Umweltfaktoren zählen Infektionen (GREAVES 1997; KINLEN 1995; KINLEN 2012; GREAVES 2002; GREAVES 2006; HWEE et al. 2017), Pestizide (BAILEY et al 2014; FERREIRA et al. 2013; SHU et al. 1988; VAN MAELE-FABRY et al. 2011) und Luftverschmutzung (LOOMIS, HUANG & CHEN 2014; BOOTHE et al. 2014). In einer Übersichtsarbeit von Schüz & Erdmann (SCHÜZ & ERDMANN 2016) zu

potentiellen Umweltrisikofaktoren werden weitere Expositionen genannt und hinsichtlich des Grads der Evidenz für einen Zusammenhang mit Leukämie bei Kindern bewertet. Zu diesen Expositionen zählen auch elterliche Faktoren wie die der Umgang mit Pestiziden, die Ernährung, Alkoholkonsum und Rauchen (SCHÜZ & ERDMANN 2016; ERDMANN, GHANTOUS & SCHÜZ, 2019). Ein weiterer potentieller Risikofaktor für Leukämie im Kindesalter, der von Schüz & Erdmann diskutiert wird, ist die Exposition durch extrem niederfrequente Magnetfelder (ELF-MF). ELF-MF lassen sich in der Umgebung von Stromleitungen identifizieren, wie dem öffentlichen Elektrizitätsnetz (BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ 2018a). In Deutschland wird dieses Netz mit Hochspannungsleitungen betrieben, in denen Wechselstrom mit einer Frequenz von 50 Hz fließt (BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ 2018b). Im Zuge der Energiewende und dem Ausbau der Stromnetze soll neben der Wechselstromtechnologie auch die Hochspannungs-Gleichstromtechnologie eingesetzt werden. Hochspannungsleitungen, die sowohl Wechselstrom als auch Gleichstrom führen, werden als Hybridleitungen bezeichnet (BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ 2017). Solche Hybridleitungen sind für den Stromnetzausbau durch die Betreiber Amprion und TransnetBW in Deutschland geplant (MINISTERIUM FÜR UMWELT; ERNÄHRUNG UND FORSTEN 2016). Gegen die Maßnahmen des Stromnetzausbaus sprechen sich zahlreiche Bürgerinitiativen aus, insbesondere in den Regionen, die vom Stromnetzausbau direkt betroffen sind. Die Bedenken der Bürger gegenüber dem Ausbau sind vielfältig. Neben einem Wertverlust der Immobilie sind die potentiellen gesundheitlichen Auswirkungen ein zentrales Thema dieses Diskurses (HÜBNER & HAHN 2013; WEBER et al. 2015). Eine wissenschaftliche Risikobewertung ist die Grundlage für eine angemessene Risikokommunikation mit der betroffenen Öffentlichkeit.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) stuft 2001 die Exposition durch ELF-MF als „möglicherweise krebserregend“ (Gruppe 2B) ein (IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS 2002). Diese Einschätzung wurde kürzlich durch die European Commission's Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) bestätigt (SCENIHR 2015). Die Klassifikation der IARC und der SCENIHR basiert primär auf epidemiologischen Studien zu Leukämie im Kindesalter. Bisher konnte in in-vivo Experimenten kein erhöhtes Risiko für Leukämie im Zusammenhang mit einer erhöhten Exposition durch ELF-MF überzeugend bestätigt werden (CAMPOS-SANCHEZ et al. 2019). Ebenso fehlt bisher der Nachweis eines plausiblen biologischen Mechanismus (SWANSON & KHEIFETS et al. 2006). Der mögliche statistische Zusammenhang von ELF-MF und Leukämie im Kindesalter wurde in über 30 Jahren Forschung in zahlreichen epidemiologischen Studien wiederholt gezeigt (SWANSON, KHEIFETS & VERGARA 2019). Zwei voneinander unabhängig durchgeführte gepoolte Analysen aus dem Jahr 2000 zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Leukämie bei Kindern mit einer durchschnittlichen täglichen Exposition von $\geq 0.4 \mu\text{T}$ (AHLBOM et al. 2000) bzw. $\geq 0.3 \mu\text{T}$ (GREENLAND et al. 2000) verglichen mit Kindern mit einer Exposition von $\leq 0.1 \mu\text{T}$. Für Kinder mit einer Exposition von $\geq 0.4 \mu\text{T}$ betrug das relative Risiko (RR) 2,0 (95% Konfidenzintervall (KI) 1,3-3,1) (AHLBOM et al. 2003) und für Kinder mit einer Exposition $\geq 0.3 \mu\text{T}$ betrug das Odds Ratio (OR) 1,7 (95% Konfidenzintervall (KI) 1,2-2,3) (GREENLAND et al. 2000). Eine weitere gepoolte Studie aus dem Jahr 2010 (KHEIFETS et al. 2010), welche Studien aus den Jahren 2000 bis 2010 für die Analysen berücksichtigt hat, zeigte ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko für Leukämie bei einer täglichen durchschnittlichen Exposition von $\geq 0,3 \mu\text{T}$ (OR 1,44, 95% KI 0,88-2,36). Die Ergebnisse dieser Studien sind allerdings dadurch limitiert, dass nur ca. <1% der Kinder einer höheren Exposition ($\geq 0.4 \mu\text{T}$) ausgesetzt sind (AHLBOM et al. 2000). Die aktuellste gepoolte Analyse von Amoon et al. schließt 4 Studien ein, welche nach der vorherigen Meta-Analyse von Kheifets et al. (2010) erschienen sind (AMOON et al 2022). Diese Auswertung zeigte kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den Vergleich von Kindern mit einer Exposition von $\leq 0.1 \mu\text{T}$ vs. $\geq 0.4 \mu\text{T}$.

Die Entstehung von B-Zell ALL bei Kindern basiert auf einer komplexen Wechselwirkung zwischen genetisch bedingten Faktoren und der Exposition durch Umweltrisikofaktoren (INABA, GREAVES & MULLIGHAN 2013). Nach aktuellem Stand der Forschung ist unklar, ob genetische Faktoren, wie der Transkriptionsfaktor ETV6-RUNX1 oder bestimmte vererbare Keimbahnmutationen in bekannten Suszeptibilitätsgenen selektiv die Suszeptibilität gegenüber bestimmten Umweltrisiken erhöht. Träfe diese Hypothese zu, sollte in genetischen Untergruppen pädiatrischer B-Zell ALL Patienten eine unterschiedliche Prävalenz von

Exposition durch Umweltrisikofaktoren feststellbar sein. Eine interdisziplinäre Studie könnte diese Hypothese untersuchen und damit Ansätze für primärpräventive Maßnahmen zur gezielten Reduktion von bestimmten potentiellen Umweltrisikofaktoren wie ELF-MF bei Vorliegen einer genetischen Suszeptibilität entwickeln.

Ziel des hier vorgestellten Forschungsvorhabens war die Prüfung der Machbarkeit einer interdisziplinären Studie zum Zusammenhang zwischen Umwelt- und genetischen Faktoren für das Auftreten von B-Zell ALL im Kindesalter. Im Rahmen einer solchen interdisziplinären Studie soll untersucht werden, ob Kinder mit unterschiedlichen genetischen Subtypen der B-Zell ALL vor Beginn der Erkrankung unterschiedlichen Umweltexpositionen ausgesetzt waren. Im Fokus sollen dabei die Exposition durch ELF-MF und ionisierende Strahlung (IR) durch diagnostische Anwendungen stehen. Zu klären wäre, ob sich die genetischen Strata bezüglich vorangegangener Expositionen bzgl. ELF-MF und niedrig-Dosis IR unterscheiden, wobei auch paternale und maternale Expositionen zu berücksichtigen wären. Bestandteil dieser interdisziplinären Studie wären molekularepidemiologische Ansätze zur Bestimmung genetischer Prädispositionen, Fragebogenerhebungen zu retrospektiven Exposition durch Umweltrisikofaktoren und vor-Ort-Messungen von ELF-MF.

Im Rahmen der Machbarkeitsprüfung sollte geklärt werden, ob eine solche interdisziplinäre Studie in eine existierende oder neu beginnende klinische Studie zur pädiatrischen ALL eingebunden werden kann. Die Machbarkeitsstudie sollte wichtige Erkenntnisse zur praktischen Umsetzbarkeit sowie zur statistischen Aussagekraft eines solchen Vorhabens liefern. Auf dieser Basis wurden Empfehlungen für die Durchführung einer interdisziplinären Studie entwickelt.

2 EINZELZIELSETZUNG

2.1 Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

Die drei folgenden Ziele wurden für **Arbeitspaket (AP) 1** zugrunde gelegt:

1. Auflistung von Umweltrisikofaktoren für Leukämie im Kindesalter und Bewertung ihrer Relevanz.
2. Auflistung von genetischen Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter und Bewertung ihrer Relevanz.
3. Benennung laufender und neu beginnender bzw. geplanter klinischer ALL-Studien in Deutschland.

2.2 Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen

In **AP2** sollten die Möglichkeiten einer Einbindung einer interdisziplinären Studie in einer der in **AP1** unter Ziel 3 identifizierten klinischen ALL-Studien geprüft werden. Hierzu war ein enger Kontakt und Austausch mit den entsprechend in **AP1** identifizierten Studienzentralen bzw. Koordinatoren anzustreben. Ziel von **AP2** war die Klärung der Bereitschaft zur Durchführung einer Pilotstudie mit den entsprechenden Studienzentralen bzw. Koordinatoren. Neben der Einholung einer Auskunft zur Teilnahme an einer Pilotstudie waren ebenfalls Voten zu Datenschutz und Ethik einzuholen.

2.3 Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie

In **AP3** war zu klären, welche Aspekte in einer Pilotstudie auf Durchführbarkeit zu prüfen wären und welche Bedingungen zur Durchführung einer Pilotstudie erfüllt sein müssen. Ziel war die Entwicklung eines Konzepts für die Durchführung einer Pilotstudie sowie ein Zeit- und Kostenplan.

2.4 Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie

Ziel von **AP4** war die Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführbarkeit der Pilotstudie als auch einer potentiellen Hauptstudie, basierend auf den Erkenntnissen der vorausgegangenen Arbeitspakete.

3 METHODIK

3.1 Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

Der Ausgangspunkt zur Auflistung von Umweltrisikofaktoren für Leukämie im Kindesalter und zur Bewertung ihrer Relevanz (**Ziel 1**) waren wesentliche Übersichtsarbeiten zu Umweltrisikofaktoren für Leukämie im Kindesalter (SCHÜZ & ERDMANN 2016; ERDMANN, GHANTOUS & SCHÜZ 2019). Für die aus der Literatur identifizierten Risikofaktoren wurde eine Bewertung hinsichtlich ihrer Relevanz für das Risiko für Leukämie im Kindesalter vorgenommen. Dafür wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- **Grad der Evidenz:** Diese Angaben wurden aus den Arbeiten von Dr. Schüz und Dr. Erdmann extrahiert und aufbereitet (SCHÜZ & ERDMANN 2016; ERDMANN, GHANTOUS & SCHÜZ 2019).
- **Höhe des potentiellen Risikos:** Für die gelisteten Risikofaktoren wurden über PubMed aus der öffentlichen bibliografischen Literaturdatenbank MEDLINE geeignete Meta-Analysen oder gepoolte Analysen identifiziert. Aus diesen Arbeiten wurden die kombinierten Effektschätzer (Odds Ratio, Risk Ratio, Hazard Ratio) und die dazugehörigen 95% KI für den Vergleich der höchsten Expositions-kategorie mit der Referenzkategorie extrahiert. Bei Vorliegen mehrerer geeigneter Meta-Analysen oder gepoolter Analysen zu dem gleichen Risikofaktor wurden die Angaben aus der aktuellsten Arbeit berücksichtigt. Konnten zu einem der gelisteten Risikofaktoren keine geeigneten Meta-Analysen oder gepoolte Analysen identifiziert werden, wurde ein Effektschätzer und das dazugehörige 95% KI aus einer geeigneten Primärstudie verwendet. Die Primärstudie wurde analog zu dem beschriebenen Vorgehen zur Identifizierung von Meta-Analysen oder gepoolten Analysen über eine Literatursuche bei PubMed identifiziert. Bei Vorliegen von mehreren Primärstudien wurden die Angaben aus der aktuellsten oder der hinsichtlich ihrer Teilnehmerzahl größten Studie verwendet.
- **Prävalenz des Risikofaktors:** Analog zum Vorgehen zum Kriterium ‚Höhe des potentiellen Risikos‘ wurden Angaben zur Prävalenz in der Bevölkerung aus den Meta-Analysen oder gepoolten Analysen extrahiert, aus welchen die jeweiligen Effektschätzer und 95% KI stammen. Ohne Vorliegen einer geeigneten Meta-Analyse oder gepoolten Analyse griffen entsprechend die zum Kriterium ‚Höhe des potentiellen Risikos‘ geschilderten Schritte.

War es für einen der gelisteten Risikofaktoren trotz der oben beschriebenen Maßnahmen nicht möglich, geeignete Informationen für einzelne Kriterien zu identifizieren, erfolgte die Bewertung der Relevanz basierend auf den übrigen Faktoren.

Zur Umsetzung von **Ziel 2** wurden Übersichtsarbeiten (URAYAMA et al. 2013; BUFFLER et al. 2005; STIEGLITZ & LOH 2015; SPECTOR, PANKRATZ & MARCOTTE 2015) als Grundlage zur Auflistung der genetischen Risikofaktoren verwendet. Zur Bewertung der Relevanz der jeweiligen genetischen Risikofaktoren wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- **Ausmaß der Assoziation:** Für die auf Basis der Literatur zugrunde gelegten Gene wurde die Stärke der Assoziation mit dem Risiko für Leukämie im Kindesalter ermittelt. Analog zum Vorgehen für Umweltrisikofaktoren wurden in einem ersten Schritt geeignete Meta-Analysen oder gepoolte Analysen identifiziert. Lagen diese nicht vor, erfolgte eine Schätzung der Höhe der Assoziation durch eine geeignete Primärstudie.
- **Prävalenz der Mutation:** Angaben zur Prävalenz der mutierten Gene in der Gesamtbevölkerung und bei an Leukämie erkrankten Kindern wurden aus der Literatur hergeleitet.

Die Identifikation laufender und neu beginnender bzw. geplanter klinischer ALL-Studien in Deutschland zur Umsetzung von **Ziel 3** wurde über die etablierten engen Kontakte des Deutsche Kinderkrebsregisters zu pädiatrischen Onkologen, Fachgesellschaften und Forschungsverbänden gewährleistet. Zu diesen

Kontakten zählen beispielsweise die AIEOP-BFM ALL-Studiengruppe und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

3.2 Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen

Im Rahmen von **AP2** wurde der Kontakt mit den in **AP1** identifizierten Koordinatoren der klinischen ALL-Studien für Leukämie im Kindesalter in Deutschland hergestellt. In der ersten Kontaktaufnahme wurde das Vorhaben einer interdisziplinären Studie zur Erforschung von genetischen Risikofaktoren sowie Umweltrisikofaktoren skizziert. Hierzu wurden individuelle Webmeetings mit den Koordinatoren geplant. Bei grundsätzlich positivem Gesprächsausgang wurde den Koordinatoren ein standardisierter Fragebogen, welcher im Rahmen von **AP2** erarbeitet wurde, zugeschickt. Dieser Fragebogen wurde als PDF sowie als Online-Fragebogen in LimeSurvey zugänglich gemacht. Der standardisierte Fragebogen umfasst unter anderem folgende Aspekte:

- Erfolgt im Rahmen der jeweiligen ALL-Therapiestudie die Erfassung von Daten zu genetischen Sub-Typen?
- Wurden in der ALL-Therapiestudie weitere genetische Untersuchungen durchgeführt und stehen diese Daten für eine Hauptstudie zur Verfügung?
- Sind Blutproben verfügbar, die vor Beginn der Therapie entnommen wurden, und stehen diese für weitere genetische Analysen zur Verfügung?
- Ermittlung der potentiellen Fallzahl.
- Ist es für die jeweilige Therapiestudie machbar, im Rahmen einer interdisziplinären Hauptstudie einen Fragebogensurvey zu Umweltrisikofaktoren und ELF-MF-Messungen im häuslichen Umfeld des Kindes einzubinden?
- Klärung der Bereitschaft der Studienzentrale zur Durchführung einer Pilotstudie und der daran geknüpften Bedingungen.

Lag basierend auf dem Webmeeting und dem standardisierten Fragebogen eine grundsätzliche Bereitschaft zur Durchführung einer Pilotstudie vor, wurden datenschutzrechtliche Gesichtspunkte zur Durchführung einer Pilotstudie in Absprache mit den Datenschutzbeauftragten des Landes Rheinlandpfalz geprüft. Zusätzlich wurden ethische Gesichtspunkte zur Durchführung einer Pilotstudie durch Absprache mit der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft. Es wurde sowohl ein vorläufiges Datenschutzvotum als auch ein vorläufiges Ethikvotum eingeholt. Hierfür wurden entsprechende Dokumente zur Einholung des Datenschutz- und Ethikvotums zusammengestellt. Der Datenschutzantrag wurde zusätzlich intern durch Datenschutzkoordinatoren vorgeprüft.

Zur Diskussion über die Möglichkeiten und Limitationen der Integration einer epidemiologischen Studie in eine klinische Studie wurde ein Workshop mit einem ärztlichen Vertreter einer der identifizierten ALL-Studien im Rahmen von **AP2** geplant und durchgeführt.

Basierend auf den Angaben zur potentiellen Fallzahl wurde die statistische Aussagekraft (Teststärke) der geplanten statistischen Analyse auf Basis verschiedener Szenarien bzgl. der tatsächlichen Stärke des statistischen Zusammenhangs zwischen dem Risikofaktor ELF-MF und ALL-Erkrankung bewertet.

3.3 Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie

AP3 umfasste die Entwicklung eines Konzepts für eine Pilotstudie. Folgende Aspekte wurden bei der Planung der Pilotstudie besonders berücksichtigt:

- **Voten der zuständigen Ethik-Kommissionen und der Beauftragten für Datenschutz:** Das in **AP2** eingeholte vorläufige Datenschutzvotum des Landesdatenschützers Rheinland-Pfalz sowie das vorläufige Ethikvotum der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wird in die Planung einer Pilotstudie einbezogen.

- **Erfassung von Umweltrisikofaktoren:** Konzeptualisierung und Konstruktion eines Fragebogens zur retrospektiven Erfassung der Exposition durch Umweltrisikofaktoren. Für den Fragebogen erfolgt eine Validierung im Rahmen eines internen Pretests. Hinsichtlich der Erfassung von ELF-MF wird ein Workshop am IMBEI ausgerichtet. Ziel dieses Workshops ist die Erfassung des aktuellen Standes der Technik von ELF-MF Messmethoden im Kontext von epidemiologischen Studien. Der Workshop ermöglicht ebenfalls die praktische Demonstration von Messmethoden sowie den Vergleich von verschiedenen Messmethoden und die Bewertung dieser Methoden hinsichtlich der Kriterien Praktikabilität, Validität der Messungen und Kosten. Basierend auf den Ergebnissen des Workshops kann eine konkrete Angabe zur benötigten Zeit und zu den verbundenen Kosten für vor-Ort Messungen abgeleitet werden.
- **Erfassung von genetischer Risikofaktoren:** Verfügbarkeit von molekulargenetischen Sub-Typen der ALL sowie Optionen zur Untersuchung weiterer relevanter genetischer Faktoren, die nicht innerhalb einer klinischen Studie erhoben werden. Zu diesem Arbeitsschritt wird basierend auf den Ergebnissen von **AP2** ein Austausch mit den Koordinatoren der klinischen Studien zur möglichen Einbindung zusätzlicher genetischer Untersuchungen geprüft.
- **Erweiterte Fallzahlplanung:** Erweiterte Fallzahlplanung mit verschiedenen möglichen Szenarien hinsichtlich Teilnehmerate und Effektgröße. Die Fallzahlberechnung wird unter verschiedenen Annahmen für die Fragestellung möglicher Unterschiede durch Umweltexpositionen, insbesondere ELF-MF, in verschiedenen genetischen ALL-Subgruppen bewertet.
- **Zeit- und Kostenplan:** Basierend auf einem Konzept für eine Pilotstudie wird die benötigte Projektlaufzeit und die damit verbundenen Kosten abgeschätzt.

3.4 Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie

Die über die drei APs gewonnenen Erkenntnisse wurden im **AP4** abschließend zusammengetragen und als Basis zur Formulierung von Empfehlungen für die Pilotstudie und einer interdisziplinären Hauptstudie verwendet.

4 DURCHFÜHRUNG

4.1 Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

Um die in 2.1 beschriebene Ziele für **AP1** zu erreichen, wurde basierend auf den in **Abschnitt 3.1** erläuterten Kriterien ein Umbrella Review (FUSAR-POLI & RADUA 2018; BIONDI-ZOCCAI 2016) durchgeführt. Der Umbrella Review wurde unter Beachtung der PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (MOHER et al. 2009) und in Übereinstimmung mit den von allen Autoren a priori festgelegten Kriterien (**Abschnitt 3.1**) durchgeführt.

4.1.1 Einschlusskriterien

Bei den in Frage kommenden Studien musste es sich um relevante Meta-Analysen, systematische Reviews von Beobachtungsstudien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) oder gepoolte Studien handeln. Sie wurden berücksichtigt, wenn sie Risikoschätzer zu umweltbedingten oder genetischen Risikofaktoren für ALL bei Kindern berichteten. Es wurden nur Daten zur ALL berücksichtigt, es sei denn, die Ergebnisse wurden nicht nach Leukämie-Sub-Typ aufgeschlüsselt. Wenn die ALL also nicht von der akuten myeloischen Leukämie (AML) unterschieden wurde, wurde Leukämie insgesamt berücksichtigt. Die Artikel stammten aus Fachzeitschriften mit Peer-Review, die zwischen Januar 1990 und April 2021 veröffentlicht worden waren, ohne Einschränkung der Sprache.

4.1.2 Suchstrategie, Informationsquellen und Datenextraktion

Um relevante Artikel zu identifizieren, wurde eine Suchstrategie mit PECO-Komponenten verwendet. Mittels einem a-priori definiertem Suchterm wurden die Datenbanken PubMed und Web of Science (WoS) durchsucht. Die Suchstrategien umfassten eine Liste von Schlüsselwörtern und MeSH-Begriffen zu Risikofaktoren, welche im Rahmen des in **Abschnitt 3.1** beschriebenen Vorgehens über etablierte Übersichtsartikel identifiziert wurden.

Die Suchstrategie für PubMed war:

- #1 "Child*" OR "Infant*" OR "New-born" OR "Adolescence" OR "Teenage*" OR "Youth*"
- #2 "Environmental Exposure" OR "Occupational Exposure" OR "Prenatal exposure" OR "Maternal exposure" OR "Residential exposure" OR "household exposure" OR "domestic exposure" OR "Indoor exposure" OR "Outdoor exposure" "Radiation*" OR "Chemical exposure" OR "Pesticides" OR "Infection" OR "Genetic" OR "Gene" #3 "Case-Control Stud*" OR "cohort" OR "Cross-Sectional" #4 "Leukemia*" OR "Leukaemia*" OR "Acute lymphoblastic leukaemia" OR "Acute lymphoblastic leukemia".
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4.

Die Suchstrategie für WoS war:

- #1 TS= ("Child*" OR "Infant*" OR "New-born" OR "Adolescence" OR "Teenage*" OR "Youth*").
- #2 TS = ("Environmental Exposure" OR "Occupational Exposure" OR "Prenatal exposure" OR "Maternal exposure" OR "Residential exposure" OR "household exposure" OR "domestic exposure" OR "Indoor exposure" OR "Outdoor exposure" "Radiation*" OR "Chemical exposure" OR "Pesticides" OR "Infection" OR "Genetic" OR "Gene").
- #3 TS= ("Case-Control Stud*" OR "cohort" OR "Cross-Sectional").
- #4 TS= ("Leukemia*" OR "Leukaemia*" OR "Acute lymphoblastic leukaemia" OR "Acute lymphoblastic leukemia")
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Um weitere Artikel zu identifizieren, wurde eine Schneeballsuche durchgeführt, bei der die Referenzlisten von eingeschlossenen Artikeln gesichtet wurden. Die endgültigen Suchergebnisse wurden exportiert und in EndNote Version X8.2 einer automatisierten Duplikatsuche unterzogen. Zusätzlich wurde eine manuelle Kontrolle auf weitere Duplikate durchgeführt. Nach dem Screening der Artikel wurden aus dem Volltext Autor und Jahr der Veröffentlichung, Studiendesign, Anzahl der Studien, Exposition, Zeitraum der Exposition, Prävalenz und zusammengefasste RR/OR mit ihren jeweiligen 95 %-KI extrahiert. Zusätzlich zu unserer systematischen Suche in PubMed und WoS wurde eine Suche nach deutschen Prävalenzdaten für ausgewählte Umweltrisikofaktoren durchgeführt, einschließlich Querschnittsstudien und grauer Literatur.

4.1.3 Qualitätsbewertung und Verzerrungsrisiko in eingeschlossenen systematischen Übersichten

Die Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten, jedoch nicht der gepoolten Analysen, wurde unter Verwendung des „A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR 2)“ bewertet. Die AMSTAR-2-Qualitätsbewertung und die Einstufung des Verzerrungsrisikos haben als mögliche Ausprägungen Hoch (100%), Mäßig ($\geq 75\%$), Niedrig ($\geq 50\%$) und Kritisch Niedrig ($< 50\%$). Eine systematische Übersichtsarbeit wurde dann ausgeschlossen, wenn sie als "kritisch niedrig" eingestuft wurde (SHEA et al. 2017).

4.1.4 Evidenz für Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter

Anhand der Metaschätzer der verschiedenen Meta-Analysen und auf der Grundlage der Höhe der Risikoschätzer (kategorisiert als sehr stark ($RR > 5$), stark ($RR > 2$), mäßig ($RR > 1,5$), gering ($RR > 1,2$) und schwach ($RR > 1$)) sowie der AMSTAR-2-Ergebnisse einschließlich Heterogenität und Anzahl der Studien, wurde die Evidenz zu einem Risikofaktor bewertet. Die Evidenz wurde in die Kategorien "stark" (konsistente hohe Risikoschätzungen in einer qualitativ hochwertigen systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse), "moderat" (konsistente moderate Risikoschätzungen in einer qualitativ hochwertigen systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse), "wenig" (konsistente niedrige Risikoschätzungen), "nein" (konsistent keine Assoziation) und "widersprüchlich" eingeteilt. Die Kategorie "widersprüchlich" wurde verwendet, wenn systematische Übersichten zum gleichen Thema zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kamen, aber es nicht möglich war zu beurteilen, welche Überprüfung wissenschaftlich stärker war. Dies könnte der Fall sein, wenn es z. B. getrennte Übersichten von Studien mit nur Fall-Kontroll-Design vs. Kohorten-/eingebettete-Fall-Kontroll-Designs mit uneinheitlichen Metaschätzern gibt.

4.1.5 Identifizierung von laufenden und neu beginnenden oder geplanten klinischen ALL-Studien in Deutschland

Etwa 85% der Kinder, die in Deutschland wegen ALL behandelt werden, erhalten eine Behandlung in einem Krankenhaus, das mit dem AIEOP-BFM ALL 2017 Protokoll assoziiert ist, das vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) mit Prof. Dr. Gunnar Cario als Studiengruppenleitung koordiniert wird. Die BFM-Studiengruppe bereitet derzeit die nächste klinische Studie vor, die vorbehaltlich der Finanzierung und der behördlichen Genehmigung im Jahr 2025 beginnen soll. Zwischen den aktiven klinischen Studien unterhält das BFM eine "Registerphase", in der die Patientendaten erfasst, die Patienten aber nicht aktiv in die Studienarme randomisiert werden. Die verbleibenden 15 % der Kinder werden für die CoALL-08-09-Studie rekrutiert, die vom UKE Hamburg unter der Leitung von PD Dr. Gabriele Escherich koordiniert wird. Die CoALL-Studie ist mit dem internationalen ALLTogether-Protokoll verbunden.

4.2 Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen

4.2.1 Informationen zu klinischen Studien der pädiatrischen ALL in Deutschland

Teilnahmebereitschaft

Um die Teilnahmebereitschaft der identifizierten Studienzentren, nämlich der ALL-BFM-Studie und der CoALL-Studie, abzuschätzen, haben wir zunächst per E-Mail Kontakt mit Prof. Dr. Stanulla (Koordinator Begleitforschung der ALL-BFM Studiengruppe) und PD Dr. Escherich (Koordinatorin von CoALL) aufgenommen. Wir lieferten eine kurze Zusammenfassung der Intention der Machbarkeitsstudie. Wir baten um ein Web-Meeting, um das Konzept näher vorzustellen und die Möglichkeiten einer möglichen Pilotstudie zu diskutieren.

In den einzelnen Web-Meetings mit Prof. Dr. Stanulla (ALL-BFM) und PD Dr. Escherich (CoALL) haben wir das Ziel unserer Machbarkeitsstudie skizziert und einen Überblick über das Projektteam gegeben. Konkrete Punkte in der Diskussion waren: Regelungen zu Ethikvotum und Datenschutzbestimmungen, Ansprechpartner, bisherige Erfahrungen zur Integration zusätzlicher Fragebögen in eine laufende klinische Studie und das Vorgehen bei Begleitforschung. Beide Vertreter haben Interesse an der Machbarkeitsstudie bekundet und sich bereit erklärt, für eine Pilotstudie kontaktiert zu werden. Im Anschluss an die einzelnen Web-Meetings wurde ein standardisierter Fragebogen entwickelt und verschickt, um u.a. die Charakteristika der klinischen pädiatrischen ALL-Studien zu erfassen (**Anlage S01 & S02**).

In Absprache mit der Fachaufsicht beim BfS haben wir uns entschlossen, nur von der ALL-BFM-Studie eine "Absichtserklärung" zur Teilnahme an einer möglichen CLERF-Pilotstudie einzuholen. Die Gründe hierfür waren: Das ALL-BFM-Studienzentrum umfasst mit ca. 85% aller Fälle die große Mehrheit der pädiatrischen ALL-Fälle in Deutschland. Darüber hinaus verfügt die ALL-BFM-Studie über ein formalisiertes Verfahren zur Bewertung von Vorschlägen für Begleitforschungsprojekte, die in die laufenden klinischen Studien aufgenommen werden sollen. Weiterhin verfügt das ALL-BFM-Studienzentrum über eine zentrale Studienkoordinationsstelle, die die Kommunikation mit allen 52 Studienkliniken koordinieren und rechtliche Angelegenheiten regeln kann. Ein weiterer Grund ist, dass nur für eine der beiden klinischen pädiatrischen ALL-Studien formale Voten zum Datenschutz und zur Ethik eingeholt werden müssen. Wenn es keine größeren Einwände gibt, kann davon ausgegangen werden, dass die Zusammenarbeit mit der CoALL-Gruppe ebenfalls machbar ist, da die Abstimmungen zu Datenschutz und Ethik in der Praxis übertragbar sind.

Um eine "Absichtserklärung" der ALL-BFM Studienleitung zu erhalten, haben wir nach Rücksprache mit Prof. Dr. Stanulla als Koordinator der Begleitforschung der ALL-BFM Studiengruppe eine vorläufige Studienskizze für eine Pilotstudie samt Begleitdokumenten dem Begleitforschungsausschuss der ALL-BFM vorgelegt. Die Begleitdokumente enthielten die folgenden Dokumente:

- Ein Anschreiben (**Anlage S03**)
- Ein vorläufiges Studienprotokoll für die Pilotstudie „CLERF-Pilot“ (**Anlage S04**)
- Ein Datenschutzkonzept (**Anlage S06**)
- Eine positive datenschutzrechtliche Bewertung durch den rheinland-pfälzischen Datenschutzbeauftragten (**Anlage S05**)
- Ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (**Anlage S07**)

Charakteristika der klinischen Studien

Wir haben einen standardisierten Fragebogen (**Anlage S01&S02**) entwickelt, um die Merkmale der relevanten klinischen pädiatrischen ALL-Studien zu erfassen. Ein Entwurf des Fragebogens wurde vor dem Versand an die Koordinatoren der ALL-BFM Studiengruppe und CoALL-Gruppe an die Fachaufsicht beim BfS

geschickt, um Rückmeldungen zu notwendigen Änderungen zu erhalten. Die Fragebögen wurden zusätzlich in LimeSurvey übertragen, um eine digitale Bearbeitung zu ermöglichen.

In seiner endgültigen Form umfasste der Fragebogen die folgenden Aspekte:

- I. Genetische Aspekte
- II. Anzahl der Teilnehmer
- III. Umweltbedingte Risikofaktoren
- IV. Weitere Kommentare

Am 27. und 28. September 2021 fand ein interner Workshop mit Prof. Dr. Stanulla als medizinischem Vertreter der ALL-BFM in Lyon bei der IARC statt. Die Teilnehmerliste und die Tagesordnung für den Workshop sind als **Anlage S08 und S09** beigefügt. Während des Workshops wurden die Ergebnisse von **AP1** besprochen und die Aspekte von **AP2** diskutiert, insbesondere die Möglichkeit der Integration einer epidemiologischen Studie in eine laufende klinische Studie. Das Protokoll zum Workshop mit den wichtigsten Ergebnissen ist als **Anlage S10** beigefügt.

Powerberechnung für eine Pilotstudie

Für die Berechnung der statistischen Power späterer Auswertungen wurden die per Fragebogen erhobenen Angaben der ALL-BFM Studie sowie der CoALL Studie zur Anzahl jährlich neu in Deutschland eingeschlossener pädiatrischer Patienten zugrunde gelegt.

Schätzungen der Teilnahmequote

Ad-hoc-Experteneinschätzungen der deutschen CoALL- und ALL-BFM-Studienzentren bildeten die Grundlage zur Annahme von Teilnahmequoten für eine fragebogengestützte retrospektive Expositionsabschätzung sowie für die Expositions-messung vor Ort.

Die Berechnungen des Stichprobenumfangs der Pilotstudie erfolgten für das Szenario, dass über ein Kalenderjahr hinweg Patienten sowohl von ALL-BFM Deutschland als auch von CoALL Deutschland rekrutiert werden. Mit Hilfe von 95% Poisson Konfidenzintervallen wurde die Genauigkeit geschätzt, mit der eine Pilotstudie die tatsächlichen Teilnahmequoten bestimmen kann.

Prävalenz von umweltbedingten Risikofaktoren

Ein zweites Ziel einer Pilotstudie ist die Schätzung der Gesamtprävalenz von Risikofaktoren bei pädiatrischen ALL-Patienten. Auf der Grundlage des 95% binomialen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls wurde geschätzt, mit welcher Genauigkeit in einer Pilotstudie die Prävalenz der Exposition durch ionisierende Strahlung sowie durch hohe Dosen ELF-MF bestimmt werden kann.

Zusammenhang von genetischen Risikofaktoren und umweltbedingten Risikofaktoren

Die durchgeführten Berechnungen der statistischen Power für die Analyse des Zusammenhangs von genetischen Risikofaktoren und umweltbedingten Risikofaktoren beruhen auf Simulationen für verschiedene Szenarien bzgl. der Teilnahmequote, der geschätzten Anteile der genetischen Varianten sowie der Prävalenzen der Umweltexpositionen. Wir haben eine multinomiale Stichprobenziehung bei gegebenen Randwahrscheinlichkeiten und einem vorgegebenen Odds Ratio für die 2x2-Tabelle von genetischer Variante x Umweltexposition verwendet. Die P-Werte stammen aus zweiseitigen exakten Tests nach Fisher zum Signifikanzniveau 5%. Wir weisen darauf hin, dass der Fisher-Test für Designs mit nicht festgelegten Randhäufigkeiten konservativ ist. Der geeignetere Boschloo-Test für nicht festgelegte Randhäufigkeiten ist jedoch sehr rechenintensiv und daher nicht für Simulationen des Stichprobenumfangs geeignet. Die angegebenen erforderlichen Stichprobenumfänge sind daher Obergrenzen und die Power-Schätzungen Untergrenzen.

4.2.2 Datenschutzvotum

Die Vertreter von ALL-BFM und CoALL waren sich einig, dass wir die Datenschutzerklärung bei der für Rheinland-Pfalz zuständigen Datenschutzbehörde einholen müssen und nicht bei der Behörde des Bundeslandes, in dem ALL-BFM bzw. CoALL seinen Sitz hat. Deshalb haben wir uns an den Landesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz gewandt. Wir betonten, dass wir eine Machbarkeitsstudie für eine mögliche zukünftige Pilotstudie durchführen. Wir wiesen explizit darauf hin, dass nicht bekannt sei, ob und von wem die Studie letztendlich durchgeführt werden würde. Aus diesen Gründen wurde in unserem Datenschutzantrag ein allgemeines "Institut für Epidemiologie" und ein allgemeines "Messinstitut" verwendet, um die beteiligten Einrichtungen zu repräsentieren. Als benannte klinische Einrichtung haben wir beschlossen, die ALL-BFM-Studie im Datenschutzvorschlag als Studienzentrum der klinischen Prüfung zu benennen. Hinsichtlich des Datenschutzes haben wir die rechtlichen Grundlagen für eine Pilotstudie beschrieben, einschließlich der Kontaktaufnahme mit den Teilnehmern, der Einwilligung, der Datensicherheit und der organisatorischen Maßnahmen zur Gewährleistung der Datensicherheit. Der komplette Datenschutzantrag befindet sich in **Anlage S06**.

4.2.3 Ethikvotum

Wir haben der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ein vorläufiges Studienprotokoll vorgelegt. Aus den unter **Abschnitt 4.2.1** genannten Gründen haben wir uns entschlossen, ein Votum der Ethikkommission für eine mögliche Pilotstudie mit ALL-BFM als klinische Studie einzuholen. Vor der Einreichung des Studienprotokolls setzten wir uns mit der Ethikkommission in Kiel in Verbindung, die für die ALL-BFM Studie zuständig ist. Diese bestätigte, dass wir uns an die Ethikkommission von Rheinland-Pfalz wenden sollten, da die aktuelle Machbarkeitsstudie in Mainz durchgeführt wurde und daher die Ethikkommission von Rheinland-Pfalz die zuständige Institution wäre. Der vorläufige Ethikantrag befindet sich im **Anlage S11**.

4.3 Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie

4.3.1 Konzept für die Durchführung einer Pilotstudie: CLERF-Pilot

CLERF-Pilot (Childhood Leukemia Environmental Risk Factors-Pilot) ist eine avisierte Pilotstudie. Ziel von CLERF-Pilot ist die Prüfung der Machbarkeit einer späteren interdisziplinären Studie zu Umweltrisikofaktoren und genetischen Faktoren in der Ätiologie der pädiatrischen B-Zell ALL in Deutschland (CLERF-GER). Diese interdisziplinäre Studie soll die Daten bereits laufender klinischer Studien zu B-Zell ALL als Basis zur Rekrutierung von Patientinnen und Patienten nutzen. Ein epidemiologischer Fragebogen sowie eine Expositionsmessung von ELF-MF sollen in eine solche klinische Studie integriert werden. CLERF-Pilot soll von drei Beteiligten durchgeführt werden:

- I. Ein wissenschaftliches Institut für die Koordination, Durchführung und Auswertung von CLERF-Pilot, einschließlich der Datenanalyse und Berichtlegung;
- II. die Leitung einer bereits laufenden klinischen ALL-Studie: Aus den in die klinische ALL-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen B-Zell ALL Patientinnen und Patienten für CLERF-Pilot rekrutiert werden. In den klinischen Studien bereits erhobene Informationen zu Patientinnen- bzw. Patienteneigenschaften, insbesondere zu genetischen Faktoren, sollen CLERF-Pilot zur Verfügung gestellt werden. Die Leitung der klinischen Studie koordiniert die Fragebogenerhebung zu Umweltrisikofaktoren innerhalb von CLERF-Pilot;
- III. ein Messinstitut für die vor-Ort-Expositionsmessungen von ELF-MF am Wohnort der B-Zell ALL-Patienten.

Eine konkrete Beteiligung nach Nr. I zur Koordination von CLERF-Pilot wird sich erst im Anschluss an eine öffentliche Ausschreibung und Entscheidung des BfS ergeben. Für die weiteren Ausführungen des Datenschutzkonzepts werden insofern folgende exemplarische Beteiligungen angenommen: (I.) Institut für Epidemiologie, (II.) ALL-BFM-Studienzentrale und (III.), Messinstitut.

Die ALL-BFM-Studienzentrale am UKSH in Kiel unter der Leitung von Prof. Dr. Cario koordiniert die klinische Studie AIEOP-BFM ALL 2017. Dies ist eine internationale, multizentrische, unverblindete, randomisierte, klinische Studie der Phase III zur Optimierung der Chemotherapie der pädiatrischen ALL für eine Verbesserung der Heilungsrate und gleichzeitige Reduktion von Therapienebenwirkungen. Mit 52 beteiligten Kliniken in Deutschland ist sie die größte klinische Therapiestudie zur pädiatrischen ALL in Deutschland, die ca. 85 % der in Deutschland an ALL erkrankten Kinder einschließt. Zur Therapieplanung werden von AIEOP-BFM ALL 2017 routinemäßig genetische Informationen erhoben. AIEOP-BFM ALL 2017 bildet zusätzlich eine etablierte Plattform für wissenschaftliche Begleitforschung. Dies sind Forschungsvorhaben, die unter Nutzung der Daten von ALL-Patientinnen und Patienten von AIEOP-BFM ALL 2017 das Ziel haben, die Erkrankung und Krankheitsentstehung besser zu verstehen. Begleitforschungsvorhaben können beim Komitee für Begleitforschung von AIEOP-BFM ALL 2017 mit der Skizze eines Studienprotokolls beantragt werden.

Die Beteiligten I., II. und III. übernehmen in CLERF-Pilot die folgenden Aufgaben:

I. Institut für Epidemiologie:

- Studienkoordination
- Entwicklung von Studienprotokoll, Fragebogen, Einwilligungserklärung, Informationsmaterial, SOPs
- Erstellung von Berichten
- Statistische Auswertung
- Federführende Erstellung und Koordination von wissenschaftlichen Publikationen

II. ALL-BFM-Studienzentrale:

- Kontaktaufnahme & Patientenrekrutierung
- Durchführung der Aufklärungsgespräche
- Einholung der Einwilligungserklärungen
- Fragebogenversand
- Koordination der vor-Ort-Messungen von ELF-MF
- Zusammenführung der Daten aus der CLERF-Pilot Fragebogenerhebung, der CLERF-Pilot vor-Ort Expositionsmessungen sowie der für CLERF-Pilot relevanten Daten der AIEOP-BFM ALL 2017 Studie, darunter genetische Informationen und Patientinnen- bzw. Patienteninformationen (Alter bei Diagnose, Geschlecht) in eine CLERF-Pilot Studiendatenbank
- Erstellen einer pseudonymisierten Version der CLERF-Pilot Studiendatenbank
- Weitergabe der pseudonymisierten CLERF-Pilot Studiendatenbank an das Institut für Epidemiologie

III. Messinstitut:

- Erhebung der Exposition durch ELF-MF am Wohnort der CLERF-Pilot Studienteilnehmer mit Einwilligung
- Aufbereitung der Messdaten und Übermittlung an die ALL-BFM-Studienzentrale

4.3.2 Erfassung von Umweltrisikofaktoren

Zur retrospektiven Erfassung von Umweltrisikofaktoren wird ein Fragebogen entwickelt. Diese Fragebogen richtet sich an die Eltern von an Leukämie erkrankten Kindern, welche in CLERF-Pilot eingeschlossen werden können. In dem Fragebogen werden im wesentlichen Aspekte abgefragt, die zeitlich vor der Krebserkrankung des Kindes liegen und das Risiko für diese Erkrankung möglicherweise beeinflusst haben könnten. Der Fragebogen umfasst ein Anschreiben und die folgenden Themenkomplexe:

1. Allgemeine Angaben

Abfrage von allgemeinen demographischen Angaben zum Kind wie Geschlecht und Geburtsdatum zur Sicherstellung, dass es sich um das in CLERF-Pilot identifizierte Kind handelt sowie Angaben zur Person, die den Fragebogen ausfüllt. Zusätzlich Angaben zu Geschwistern.

2. Schwangerschaft und Geburt

Abfrage von allgemeinen Angaben zur Schwangerschaft wie Art der Empfängnis und Schwangerschaftswoche. Angaben zur Geburt und zum Stillen sowie mögliche gesundheitliche Probleme in den ersten vier Wochen nach der Geburt.

3. Medizinische Fragen zum Kind

Abfrage von im Kindesalter auftretenden Erkrankungen und Allergien wie beispielsweise Autoimmunkrankheiten, Neurodermitis, Asthma oder Zöliakie. Abfrage von im Kindesalter typischen Infektionen, wie beispielsweise Windpocken und Abfrage von Impfungen. Ebenfalls wird das Feld der medizinischen Strahlenexposition (vor der Krebsdiagnose) umfassend abgefragt. Untersuchungen wie die Computertomographie (CT), das konventionelle Röntgen, das interventionelle Röntgen, Durchleuchtungen, sowie nuklearmedizinische Untersuchungen werden berücksichtigt. Die Untersuchungen werden in Kombination mit Informationen zum Zeitpunkt, der Körperregion, der Häufigkeit und der Indikation erfasst.

4. Soziale Kontakte des Kindes

In diesem Themenkomplex wird erfasst, ob das Kind an Betreuungsangeboten und weiteren Angeboten wie beispielsweise Babyschwimmen, Krabbelgruppen oder musikalischer Früherziehung teilgenommen hat.

5. Wohnsituation

Hier wird detailliert nach der aktuellen Wohnsituation gefragt. Zusätzlich wird nach Angaben zur Wohnhistorie gefragt. Die Wohnhistorie soll den Zeitraum seit Beginn der Schwangerschaft bzw. vor (4 Wochen) der Empfängnis (Konzeption) umfassen.

6. Risikofaktoren der Eltern

Faktoren, die abgefragt werden, sind Allergien und individuelle Lebensstilfaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft.

7. Sozioökonomischer Status

Zur Ermittlung des sozioökonomischen Status werden der Schulabschluss, die Berufsausbildung, die berufliche Tätigkeit und Stellung sowie das Haushaltseinkommen abgefragt. Analog zur Wohnhistorie wird ebenfalls retrospektiv für den Zeitraum seit Beginn der Schwangerschaft bzw. vor (4 Wochen) der Empfängnis die Angabe zur beruflichen Tätigkeit erfasst.

Hinsichtlich der Messung von ELF-MF wurde am 04. und 05. April 2022 ein internationaler Workshop unter Beteiligung des BfS am IMBEI in Mainz durchgeführt. Der Workshop umfasste die Vorstellung und Diskussion von CLERF-Pilot, das Thema elektromagnetische Felder am BfS, Betrachtungen zu einem möglichen Goldstandard für ELF-MF Expositionsbestimmungen in epidemiologischen Studien, Optionen für die Expositions-messung und die praktische Demonstration von Messgeräten. Die Agenda und Teilnehmerliste des Workshops befindet sich im **Anlage S12**.

4.3.3 Erfassung von weiteren genetischen Risikofaktoren

Im Rahmen des klinischen Workshops mit Prof. Dr. Stanulla, dem Koordinator der Begleitforschung der ALL-BFM Studiengruppe, wurde die Möglichkeit weiterer genetischer Untersuchungen im Rahmen einer möglichen Pilotstudie wie CLERF-Pilot diskutiert. Aus den vorausgegangenen Fragebogenbefragungen an die Studienkoordinatoren ging bereits hervor, dass die Verwendung von bereits erhobenem Probenmaterial der Patienten für weitere Untersuchungen grundsätzlich möglich ist. Im Rahmen eines weiteren Web-Meetings mit Prof. Dr. Stanulla wurden diese Möglichkeiten weiter erörtert.

4.3.4 Erweiterte Fallzahlplanung

Für die erweiterte Fallzahlplanung sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Wie viele ALL-Patienten könnten im Rahmen der jeweiligen klinischen Studie in die interdisziplinäre Hauptstudie eingebunden werden?
- Sind statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten?

Es wurden die in **Abschnitt 4.2.1** vorgestellten Methoden verwendet. Dabei wurde eine Reihe zusätzlicher möglicher Szenarien für die Zahl rekrutierbarer Patienten sowie für die tatsächliche Prävalenz von Umweltrisikofaktoren und die tatsächliche Stärke ihres Zusammenhangs betrachtet.

4.3.5 Zeit- und Kostenplan

Basierend auf dem avisierten Design von CLERF-Pilot wird ein Zeit- und Kostenplan erstellt. Zur Abschätzung des Aufwands zur Durchführung einzelner Schritte wird die Expertise von Experten im Bereich epidemiologischer Studien, klinischer Studien zu pädiatrischer ALL und Experten zu Messverfahren von ELF-MF eingeholt und berücksichtigt.

4.4 Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie

Die Befunde der vorausgegangene APs werden in **AP4** in Form von Empfehlungen zur Durchführung einer Pilotstudie und einer interdisziplinären Hauptstudie formuliert. Folgende Aspekte werden dabei diskutiert:

- Klinische ALL-Studie bei Kindern Deutschland
- Studiendesign

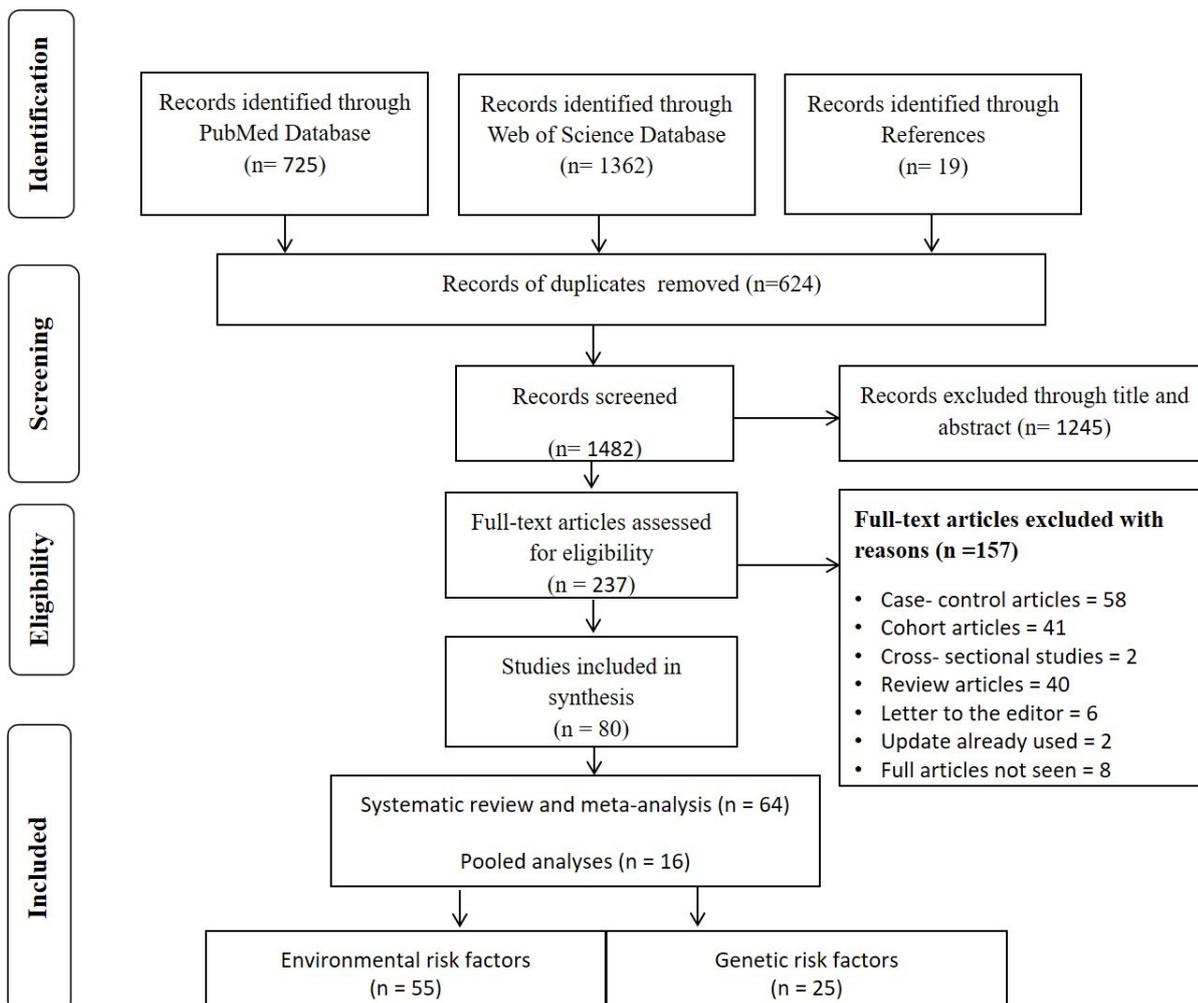
- Fragebogen- und Expositionserhebung
- Weitere genetische Untersuchungen
- Fallzahl
- Zeit- und Kostenplan
- Datenschutz- und Ethikvotum
- Überlegungen jenseits der Forschungsauftrags der Machbarkeitsstudie: internationale Perspektive und Möglichkeit für zukünftige Kooperationen

5 ERGEBNISSE

5.1 Arbeitspaket 1: Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik

5.1.1 Systematische Literatursuche

Mit der Suchstrategie wurden insgesamt 2.106 Veröffentlichungen gefunden, von denen 624 als Duplikate entfernt und 1.245 nach einem Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen wurden. Von 237 Veröffentlichungen, die für eine Volltextüberprüfung ausgewählt wurden, wurden 157 ausgeschlossen, da es sich um einzelne Originalstudien (101), Synthesen ohne Meta-Analyse (40), Leserbriefe (6), Nicht-Volltextartikel (8) und bereits aktualisierte Meta-Analysen (2) handelte. Achtzig Studien (64 systematische Übersichten und Meta-Analysen und 16 gepoolte Analysen), darunter 55 zu umweltbedingten und 25 zu genetischen Risikofaktoren, erfüllten die Kriterien und wurden in die Bewertung einbezogen (**Abbildung 1**).



5

Abbildung 1: Flow-Chart zur systematischen Literatursuche in AP1

5.1.2 Qualitätsbewertung und Verzerrungsrisiko

Von den 64 systematischen Übersichten, die mit AMSTAR 2 auf ihre Qualität geprüft wurden, wurden 35 als mäßig, 22 als niedrig und 7 als kritisch niedrig bewertet. Die 7 als "kritisch niedrig" eingestuft Studien wurden nicht in die Entscheidung über die Risikofaktoren einbezogen. Eine umfangreiche Übersicht der Qualitätsbewertung und des Verzerrungsrisikos befindet sich in **Anlage S13**.

5.1.3 Umweltbedingte Risikofaktoren

Insgesamt wurden in den 55 Artikeln über umweltbedingte Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter 210 separate Meta-Analysen vorgestellt (da mehrere Artikel mehr als eine Meta-Analyse enthielten). Darunter waren sowohl Meta-Analysen im Rahmen systematischer Reviews als auch gepoolte Studien. Eine komplette Übersicht der eingeschlossenen Studien für umweltbedingte Risikofaktoren befindet sich in **Anlage S14**. Im Folgenden wird auf einzelne Risikofaktoren punktuell eingegangen.

Ionisierende Strahlung

Fünf Meta-Analysen aus einer systematischen Übersichtsarbeit mit sieben Originalstudien fanden ein "starkes" Evidenzniveau für ionisierende Strahlung als Risikofaktor für Leukämie im Kindesalter mit einem zusammengefassten RR von 6 Meta-Analysen $>2,00$ (LITTLE et al. 2018). Für häusliches Radon fanden wir "widersprüchliche Evidenz", basierend auf zwei Meta-Analysen von 8 (Fall-Kontroll-Studien) und 2 (Kohorten-) Originalstudien, die inkonsistente RR von 1,22; 95% KI 1,01-1,42 bzw. 0,97; 95% KI 0,81-1,15 ergaben (LU et al. 2020). Es wurde jedoch festgestellt, dass die Nähe zu kerntechnischen Anlagen einen "moderaten" Zusammenhang mit ALL aufweist (BAKER & HOEL 2007).

Extrem niederfrequente elektromagnetische Felder

Wir bewerteten 30 Meta-Analysen aus 6 Artikeln (1 systematische Übersichtsarbeit und 5 gepoolte Studien), die sich mit dem Zusammenhang zwischen ELF-MF und Leukämie bei Kindern befassten. Basierend auf der Übersichtsarbeit und den gepoolten Studien wurde die Evidenz für ELF-MF als "moderat" eingestuft. Die Meta-Analysen wiesen einen zusammengefassten RR-Wert von $>1,00$ auf, mit Ausnahme der Meta-Analysen der Studie von Talibov et al. (TALIBOV et al. 2019). Diese Studie untersuchte jedoch nicht die Exposition der Kinder, sondern die Exposition der Eltern vor der Empfängnis (Vater) oder während der Schwangerschaft (Mutter). Daher besteht keine Inkonsistenz mit den anderen Übersichten. Dies gilt auch für die gepoolten Studien, bei denen 17 von 24 Meta-Analysen einen zusammenfassenden RR-Wert von über 1,00 aufwiesen. Diejenigen mit einem RR $<1,00$ stammen alle aus einer Studie.

Luftverschmutzung und chemische Luftschadstoffe

Die Evidenz für die mütterliche Exposition durch Luftschadstoffe erfasst durch die Verkehrsdichte während der Zeit vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft als Risikofaktor für ALL wurde als "wenig" belegt eingestuft. Dies basierte auf dem zusammengefassten RR $>1,00$ aus einer Meta-Analyse mit 16 Originalstudien (FILIPPINI et al. 2019). Es gab jedoch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang von ALL mit Stickstoffdioxid, das eine verwandte Exposition ist. Außerdem gab es sowohl für die Verkehrsdichte als auch für Stickstoffdioxid eine erhebliche Heterogenität zwischen den Originalstudien. Weiter wurde für Erdöl und Benzol eine "moderate" Evidenz festgestellt, basierend auf einem zusammenfassenden RR-Wert von $>1,20$ aus drei Meta-Analysen von 4 bis 8 Originalstudien. Für Benzol gab es eine signifikante Heterogenität zwischen den Originalstudien, nicht aber für Erdöl (FILIPPINI et al. 2015; Zhou et al. 2014).

Haushaltsfarben

Haushaltsfarben wurde auf der Grundlage von 8 Meta-Analysen mit 2 bis 12 Originalstudien aus einem systematischen Review und einer gepoolten Studie des Childhood Cancer and Leukemia International Consortium (CLIC) (BAILEY et al. 2014b; BAILEY et al. 2015b) als "wenig" belegt eingestuft. Das zusammengefasste RR reichte von 1,00; 95% KI 0,86-1,17 bis 1,22; 95% KI 1,07-1,39.

Pestizide

Für Pestizide im Allgemeinen wurde ein "moderates" Evidenzniveau festgestellt. Dies ergab sich aus den 61 Meta-Analysen von 5 systematischen Übersichten (3 bis 30 Originalstudien) und 2 gepoolten Analysen (von 5 bis 14 verschiedenen Studienzentren). Während einige frühere Studien sehr hohe zusammenfassende RR berichteten, d. h. 2,09; 95 % KI 1,51-2,88 (WIGLE et al. 2009) und 2,04; 95 % KI 1,54-2,68 (TURNER et al. 2010) zeigten sich in neueren Studien geringere Werte mit RR 1,28; 95 % KI 1,07-1,53 (VAN MAELE-FABRY

et al. 2019), RR 1,28; 95% KI 1,14- 1,45 (BAILEY et al. 2015a), RR 1,59; 95% KI 1,40-1,80 (CHEN et al. 2015) und RR 1,48; 95% KI 1,26- 1,75 (VINSON et al., 2011). Auch für die Exposition durch Herbizide, Rodentizide und Insektizide oder Fungizide wurde ein "moderates" Maß an Evidenz festgestellt, während für Pestizide, die an Haustieren verwendet werden, sowie für Molluskizide nur eine geringe Evidenz festgestellt wurde. Die Mängel all dieser Meta-Analysen bestehen darin, dass sie verschiedene Arten von Pestiziden in Expositionsgruppen zusammenfassen und dass es nur wenige Daten über spezifische Wirkstoffe gibt.

Lebensstilfaktoren, Infektionen

Beim elterlichen Alkoholkonsum fanden wir "keine" Hinweise auf einen Zusammenhang mit Leukämie im Kindesalter (KARALEXI et al. 2017; LATINO-MARTEL et al. 2010). Dies basierte auf 5 Meta-Analysen von 2 systematischen Übersichten mit 8 bis 24 ursprünglichen Fallkontrollstudien. Ähnlich verhält es sich mit dem mütterlichen Rauchen, für das auf der Grundlage von 5 Meta-Analysen von 4 systematischen Übersichten mit 3 bis 20 Original-Fallkontrollstudien "keine" Evidenz gefunden wurde. Für väterliches Rauchen hingegen gab es "moderate" Hinweise auf einen Zusammenhang mit Leukämie im Kindesalter (CAO et al. 2020; CHUNXIA et al. 2019; KLIMENPOULOU et al. 2012; LIU et al. 2011; ZHOU et al. 2014). Dies basierte auf 7 Meta-Analysen aus 3 Studien. Wir fanden auch "moderate" Hinweise auf einen Zusammenhang von mütterlichem Konsum von Kaffee und Cola mit Leukämie im Kindesalter, aber nicht von Tee (CHENG et al. 2014; MILNE et al. 2018; THOMOPOULOS et al., 2015), basierend auf Meta-Analysen von 2 systematischen Übersichten und einer gepoolten Studie.

Wir fanden eine inverse Assoziation bei der mütterlichen Aufnahme von Folsäure und anderen Vitaminen, die die DNA-Integrität aufrechterhalten sollen (4 Meta-Analysen aus 2 systematischen Übersichten und 1 gepoolten Studie). Inverse Assoziationen wurde auch für Stillen (≥ 6 Monate) (Meta-Analysen aus 3 systematischen Übersichten und 1 gepoolten Studie) und den Besuch einer Kindertagesstätte festgestellt (4 Meta-Analysen aus einer systematischen Übersichtsarbeit und einer gepoolten Studie) (AMITAY et al. 2016; KWAN et al. 2004; MARTIN et al. 2005; METAYER et al. 2014; RUDANT et al. 2015; URAYAMA et al. 2010). Eine 2013 durchgeführte Meta-Analyse mit 11 Originalstudien (HARGREAVE et al. 2013) fand "moderate" Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Fruchtbarkeitsbehandlung und Leukämie im Kindesalter, basierend auf einem zusammenfassenden RR von 1,65; 95% CI 1,35-2,01, ohne signifikante Heterogenität.

Intrinsische Faktoren

Es wurde festgestellt, dass „wenig“ Evidenz für eine Assoziation vom Alter der Eltern mit Leukämie im Kindesalter vorliegt, auf der Grundlage von 4 Meta-Analysen aus 2 gepoolten Studien (eine Meta-Analyse zu väterlicher und 3 zu mütterlicher Seite) (ORSI et al. 2018; PETRIDOU et al. 2018). Es gibt eine "starke" Evidenz für ein hohes Geburtsgewicht (≥ 4000 g) auf der Grundlage von 1 systematischen Übersichtsarbeit mit 18 Originalstudien (HJALGRIM et al., 2003) und 1 gepoolten Studie mit 12 Originalstudien (CAUGHEY & MICHELS 2009; HJALGRIM et al. 2003).

Die Ergebnisse des im Rahmen dieses Projekts erarbeiteten Umbrella Reviews für umweltbedingte Risikofaktoren wurde in einem internationalen Peer-Review Journal veröffentlicht (ONYIJE et al. 2021) (**Anlage S15**). In der Publikation beschreiben wir 1) eine Synthese von umweltbedingten Risikofaktoren für das Auftreten von ALL im Kindesalter nach Expositionszeitfenstern; 2) die Stärke der Evidenz und das Ausmaß des Risikos und 3) schätzen am Beispiel der Prävalenz von Risikofaktoren in der deutschen Bevölkerung, was die Relevanz auf Bevölkerungsebene ist. Nur zwei Risikofaktoren (niedrige Dosis ionisierender Strahlung in der frühen Kindheit und allgemeine Pestizidexposition der Mutter während der Schwangerschaft) wurden überzeugend mit ALL im Kindesalter in Verbindung gebracht. Andere Risikofaktoren, darunter ELF-MF, das Wohnen in der Nähe von kerntechnischen Anlagen, die Exposition durch Erdöl, Benzol, Lösungsmittel und Haushaltsfarben in der frühen Kindheit, zeigten alle ein gewisses Maß an Evidenz für einen Zusammenhang. Der mütterliche Konsum von Kaffee (hoher Konsum (>2 Tassen pro Tag)) und Cola (hoher Konsum) während der Schwangerschaft, das väterliche Rauchen während der Schwangerschaft des Indexkindes, mütterliche Fruchtbarkeitsbehandlungen, ein hohes Geburtsgewicht

(≥ 4000 g) und eine Kaiserschnittentbindung wiesen ebenfalls einen gewissen Grad an Evidenz für einen Zusammenhang auf. Die mütterliche Zufuhr von Folsäure und Vitaminen, das Stillen (≥ 6 Monate) und der Besuch einer Kindertagesstätte waren mit einem gewissen Evidenzgrad umgekehrt mit ALL im Kindesalter assoziiert. Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit mit Vorsicht zu interpretieren, da die Belege fast ausschließlich aus Fall-Kontroll-Studien stammen, bei denen Auswahl- und Erinnerungsfehler ein potentiell Problem darstellen. Die Frage, ob die empirisch beobachteten Assoziationen kausale Zusammenhänge widerspiegeln, bleibt damit offen. Daher sind verbesserte Methoden zur Expositionsabschätzung einschließlich genauer und zuverlässiger Messungen, zielgenauer Fragen und besserer Interviewtechniken erforderlich, um ursächliche Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter zu ermitteln. Ein genaueres Verständnis kausaler Risikofaktoren ist Voraussetzung für erfolgreiche Primärprävention.

5.1.4 Genetische Risikofaktoren

Insgesamt 91 Meta-Analysen aus 25 systematischen Übersichten ergaben ein "starkes" Maß an Evidenz für genetische Risikofaktoren für Leukämie im Kindesalter. Unter den verschiedenen genetischen Varianten ergaben die Meta-Analysen der systematischen Übersichten "starke" Evidenz für IKZF1 (11 Meta-Analysen von 10-13 Originalstudien), "einige" Evidenz für XRCC1 (16 Meta-Analysen mit 2, 3 und 11 Originalstudien) und eine inverse Assoziation unter anderem für CEBPE. Eine komplette Übersicht der eingeschlossenen Studien für genetische Risikofaktoren befindet sich in **Anlage S14**.

5.2 Arbeitspaket 2: Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung der Studie in eine klinische Studie sowie Klärung der datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen

5.2.1 Informationen zu klinischen Studien der pädiatrischen ALL in Deutschland

Teilnahmebereitschaft

Basierend auf einer Studienskizze und den in **Abschnitt 4.2.1** aufgeführten Begleitdokumenten haben wir ein positives Votum des Begleitforschungsausschusses der ALL-BFM Studiengruppe hinsichtlich der Kooperation für eine Pilotstudie zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren bei B-Zell ALL im Kindesalter (CLERF-Pilot) erhalten. Unser Vorhaben wurde durch das Begleitforschungsausschuss der ALL-BFM und auf Ebene der Studienleitung diskutiert, und es wurde einheitlich ein positives Votum gegeben. Das vom Koordinator der Begleitforschung der ALL-BFM Studiengruppe (Prof. Dr. Stanulla) und der ALL-BFM-Studiengruppenleitung (Prof. Dr. Cario) unterschriebene Dokument befindet sich in **Anlage S16**.

Charakteristika der klinischen Studie

Sowohl ALL-BFM als auch CoALL sandten einen ausgefüllten Fragebogen zurück. Die ausgefüllten Fragebögen sind den Anlagen beigelegt (**Anlage S17&S18**). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide Studien die genetischen Sub-Typen ihrer Teilnehmer bewerten und diese Informationen in einer potentiellen Pilotstudie verwendet werden könnten. Darüber hinaus gaben beide Studien an, dass es prinzipiell möglich ist, eine Pilotstudie wie CLERF-Pilot (**Abschnitt 5.3.1**) im Rahmen ihrer klinischen Studie durchzuführen. Sie erklärten auch, dass die Einbeziehung eines Fragebogens zu umweltbedingten Risikofaktoren in eine laufende klinische Studie machbar ist.

In die CoALL-Studie werden jährlich etwa 70 Kinder mit ALL aufgenommen, wobei der Prozentsatz der Eltern, die an der CLERF-Pilotstudie teilnehmen würden, auf 50 % geschätzt wird. Von diesen Teilnehmern wären schätzungsweise mehr als 50 % bereit, an einer ELF-Expositionsmessung vor Ort teilzunehmen. In die ALL-BFM werden derzeit etwa 400 pädiatrische ALL-Patienten pro Jahr einbezogen, mit steigender Tendenz in den letzten Jahren. Die erwartete Teilnahmequote betrug $350/400 = 87,5\%$. Von diesen Teilnehmern würden schätzungsweise 80 % an der ELF-Expositionsmessung vor Ort teilnehmen.

Außerdem erhielten wir hilfreiche Kommentare, die bei der Planung des CLERF-Pilotprojekts berücksichtigt werden sollten. Um die Bereitschaft der Eltern zur Teilnahme zu erhöhen, sollten wir z.B. am Ende der Studie die Studienergebnisse für die Teilnehmer zusammenfassen. Dies könnte als Ausblick zu Beginn in einer Informationsbroschüre erwähnt werden. CoALL betonte auch, dass es von Vorteil sein könnte, für CLERF-Pilot zusätzliches Personal vor Ort zu haben, um die Rekrutierung zu verbessern. Eine Vergütung pro rekrutiertem Fall für CLERF-Pilot wäre jedoch wahrscheinlich nicht förderlich. CoALL bevorzugte einen regelmäßigen Nachsorgetermin als Kontaktpunkt mit den Patienten, um den Fragebogen zu umweltbedingten Risikofaktoren auszufüllen und so eine hohe Teilnahmequote zu erreichen. ALL-BFM legte Wert auf gutes Informationsmaterial, um die Teilnahmequote zu erhöhen. Eine finanzielle Entschädigung wurde als weniger wichtig erachtet und sollte beschlossen werden, sobald die für die Rekrutierung benötigte Zeit bekannt ist. ALL-BFM betonte jedoch, dass ein angemessener finanzieller Ausgleich für das Studienzentrum von zentraler Bedeutung für die Durchführung des CLERF-Pilotprojekts ist, da die Zunahme der administrativen Aufgaben im Rahmen der klinischen Studie das Studienzentrum in den vergangenen Jahren stärker belastet hat.

Damit werten beide Studien die genetischen Sub-Typen ihrer Teilnehmer aus und können diese Informationen in eine potentielle Pilotstudie einbringen. Darüber hinaus gaben beide Studien an, dass es prinzipiell möglich ist, eine Pilotstudie wie CLERF-Pilot im Rahmen ihrer klinischen Studie durchzuführen. Beide Studien erklärten auch, dass die Einbeziehung eines Fragebogens zu umweltbedingten Risikofaktoren in eine laufende klinische Studie machbar ist.

Powerberechnung für eine Pilotstudie

Die Darstellung der Ergebnisse der Berechnungen zur Fallzahl und zur Genauigkeit von Schätzungen der Prävalenz von Risikofaktoren erfolgt gemeinsam mit den erweiterten Berechnungen im Rahmen von **AP3** in **Abschn. 5.3.4**.

5.2.2 Datenschutzvotum

Wir erhielten ein positives Datenschutzvotum mit zusätzlichen Kommentaren zur weiteren Verbesserung des Studienablaufs (**Anlage S05**). Die Kommentare wurden im beigefügten Datenschutzvorschlag berücksichtigt (**Anlage S06**).

Für einen vollständigen Datenschutzvorschlag für CLERF-Pilot müssen folgende Dokumente zusätzlich eingereicht werden:

- endgültiges Studienprotokoll
- statistischer Analyseplan
- Muster einer Einverständniserklärung für die Teilnahme an der AIEOP-BFM ALL 2017 Studie
- Erstes Anschreiben an potentielle CLERF-Pilot-Teilnehmer inkl. Muster-Einverständniserklärung für die weitere Kontaktaufnahme zur Teilnahme am CLERF-Pilot
- Informationsblatt zu CLERF-Pilot sowie zur Datenverarbeitung in CLERF-Pilot inkl. Muster einer Einverständniserklärung zur Teilnahme an CLERF-Pilot
- Informationsblatt zur vor-Ort-Messung von ELF-MF inkl. Muster der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der vor-Ort-Messung
- Vertrag zur gemeinsamen Verantwortung zwischen dem Institut für Epidemiologie und dem ALL-BFM Studienzentrum
- Vertrag zur Auftragsdatenverarbeitung zwischen den Mitverantwortlichen und dem Messinstitut als Unterauftragnehmer
- Dokumentation der technisch-organisatorischen Maßnahmen zum Datenschutz des Instituts für Epidemiologie
- Dokumentation der technisch-organisatorischen Maßnahmen zum Datenschutz des ALL-BFM Studienzentrums
- Dokumentation der technisch-organisatorischen Maßnahmen zum Datenschutz des Messinstituts.

5.2.3 Ethikvotum

Ein vorläufiges positives Ethikvotum wurde eingeholt (**Anlage S07**). Sobald die CLERF-Pilotstudie durchgeführt wird, muss die durchführende Einrichtung einen eigentlichen Ethikantrag einreichen. Zu den angeforderten Dokumenten gehören diejenigen, die für das endgültige Datenschutzvotum erforderlich sind, einschließlich Muster-Einverständniserklärungen.

5.3 Arbeitspaket 3: Planung einer Pilotstudie und Überlegungen zur Hauptstudie

5.3.1 CLERF-Pilot

Design

Studienobjekt und Studienteilnehmer

CLERF-Pilot ist als eine Pilotstudie mit einer Rekrutierung über insgesamt 12 Monate (beispielsweise 01.01.2023-31.12.2023) geplant. Das Studienobjekt sind Kinder und Jugendliche (0 – 17 Jahre bei Diagnose), die an B-Zell ALL erkrankt sind und im Studienzeitraum im Rahmen ihrer Therapie oder Nachsorge einen Termin in einer der Studienkliniken der ALL-BFM-Studienzentrale haben und zum Zeitpunkt der Diagnose einen offiziellen Wohnsitz in Deutschland hatten. Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer ist jeweils eine für das an B-Zell ALL erkrankte Kind sorgeberechtigte Person. Diese Person wird hinsichtlich der Exposition durch Umweltrisikofaktoren der Kinder schriftlich befragt. Zusätzlich ist eine vor Ort Expositionsmessung von ELF-MF am Wohnort des Kindes geplant.

Rekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen bzw. -teilnehmer für CLERF-Pilot erfolgt durch die Studienzentrale der laufenden klinischen Studie AIEOP-BFM ALL 2017 aus den Patientinnen und Patienten, die in AIEOP-BFM ALL 2017 eingeschlossen wurden. Der Kontakt und die Kommunikation zu den potentiellen Studienteilnehmerinnen bzw. -teilnehmern von CLERF-Pilot erfolgt ausschließlich über die ALL-BFM-Studienzentrale, um eine Belastung von Patientinnen und Patienten sowie deren Familien aufgrund einer Kontaktaufnahme durch unbekannte Dritte zu vermeiden. Da die ALL-BFM-Studienzentrale die Kontaktaufnahme bzgl. CLERF-Pilot mit anderen notwendigen Kommunikationsanlässen bündeln kann, wird die Belastung von Patientinnen und Patienten sowie von deren Familien reduziert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der AIEOP-BFM ALL 2017 gelten ebenfalls für die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer an CLERF-Pilot.

Die Einschlusskriterien für AIEOP-BFM ALL 2017 sind:

- Neu diagnostizierte akute lymphoblastische Leukämie oder
- neu diagnostizierte akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (MPAL), die eines der folgenden Kriterien erfüllt: biphänotypisch mit überwiegender Zugehörigkeit zur T- oder B-Zelllinie, bilineär mit einer dominanten lymphoblastischen Population oder bei Vorliegen einer guten Begründung dafür, eine solche Patientin bzw. einen solchen Patienten mit einem ALL-basierten Therapieregime zu behandeln;
- neu diagnostizierte akute undifferenzierte Leukämie;
- Alter < 18 Jahre (bis 17 Jahre und 365 Tage) am Tag der Diagnose;
- Behandlung in einem teilnehmenden Zentrum;
- schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie und für die Weiterleitung und Verarbeitung der Daten.

Die Ausschlusskriterien der AIEOP-BFM ALL 2017 sind:

- Ph+ (BCR-ABL1 oder t(9;22)-positive) ALL;
- bilineäre Leukämie mit einer lymphoblastischen und einer separaten nicht-lymphoblastischen (≥ 10 % der Gesamtzellen) Blastenpopulation;
- Vorbehandlung mit Zytostatika;
- Glukokortikoid-Vorbehandlung mit ≥ 1 mg/kg/Tag für mehr als zwei Wochen während des letzten Monats vor der Diagnose;

- Beginn der Behandlung nach einem anderen Protokoll;
- Grunderkrankung, die eine Behandlung nach dem Protokoll nicht zulässt;
- ALL diagnostiziert als Zweitmalignom bei vorausgegangener Chemotherapie und/oder Strahlentherapie;
- Vorliegen einer Schwangerschaft oder Stillzeit;
- sexuell aktive Jugendliche, die nicht willens sind, eine hochwirksame Verhütungsmethode (Pearl-Index < 1) bis 12 Monate nach Ende der antileukämischen Therapie anzuwenden;
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, mit Ausnahme von Begleitstudien zur Supportivtherapie, die vom Sponsor genehmigt wurden;
- Lebendimpfung innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Protokollbehandlung.

Über die Ein- und Ausschlusskriterien der AIEOP-BFM ALL 2017 hinaus wird festgelegt, dass nur Patientinnen bzw. Patienten mit einer B-Zell ALL in CLERF-Pilot aufgenommen werden, die in einer der 52 deutschen Studienkliniken im Studienzeitraum vom 01.01.2023 - 31.12.2023 behandelt werden und zum Zeitpunkt der Diagnose einen offiziellen Wohnsitz in Deutschland hatten.

Nutzung genetischer Informationen der ALL-BFM-Studienzentrale

Im Rahmen des Studienprotokolls der AIEOP-BFM ALL 2017 werden routinemäßig molekulargenetische und zytogenetische Untersuchungen durchgeführt, sofern eine entsprechende Einwilligung vorliegt. Diese Untersuchungen umfassen eine Chromosomenanalyse, eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und eine PCR (Fusionstranskripte). Folgendes Untersuchungsmaterial wird für diese Untersuchungen erhoben:

- Chromosomenanalyse: Heparin-Knochenmark, Heparin-Blut;
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung: Heparin-Knochenmark, Heparin-Blut, ggf. ungefärbtes Knochenmark- und Blutaussstriche;
- PCR (Fusionstranskripte: EDTA-Knochenmark, ggf. EDTA-Blut).

Basierend auf diesen molekulargenetischen und zytogenetischen Untersuchungen wird im Rahmen der AIEOP-BFM ALL 2017 als Standarddiagnostik eine Identifizierung bestimmter genetischer Aberrationen vorgenommen. Ihr Vorliegen kann die Bewertung der ALL und die Behandlungsplanung bei der AIEOP-BFM-2017 Therapiestudie beeinflussen. Folgende genetische Aberrationen werden standardmäßig erfasst:

- BCR-ABL1,
- KMT2A (MLL) rearrangement,
- KMT2A-AFF1 (MLL-AF4),
- Identification of other KMT2A partner gene,
- ETV6-RUNX1 (TEL-AML1),
- TCF3 (E2A) rearrangement,
- TCF3-PBX1 (E2A-PBX1),
- TCF3-HLF (E2A-HLF),
- Hypodiploidy,
- Hyperdiploidy,
- IKZF1 deletion,
- PAX5 deletion,
- CDKN2A deletion,
- CDKN2B deletion,

- P2RY8-CRLF2 (PAR1 deletion),
- ERG deletion,
- ABL1 rearrangement,
- ABL2 rearrangement,
- CSF1R rearrangement,
- PDGFR β rearrangement,
- IGH rearrangement,
- CRLF2 rearrangement,
- EPOR rearrangement,
- ETV6 rearrangement,
- NTRK3 rearrangement,
- JAK2 mutations.

Da CLERF-GER die Fragestellung verfolgen soll, ob das Auftreten von genetischen Risikofaktoren mit der Exposition durch Umweltrisikofaktoren assoziiert ist, soll eine Teilmenge der in AIEOP-BFM ALL 2017 erhobenen Daten zu genetischen Aberrationen Teil des Datensatzes für CLERF-Pilot werden. Ein für CLERF-Pilot noch zu erstellendes Studienprotokoll wird diese Teilmenge festlegen und begründen. Die Aufklärung der in CLERF-Pilot eingeschlossenen Teilnehmerinnen bzw. Teilnehmer wird über diese ausgewählte Teilmenge informieren.

Fragebogenerhebung

Nachdem potentielle Teilnehmerinnen bzw. Teilnehmer an CLERF-Pilot initial schriftlich kontaktiert sowie im Gespräch aufgeklärt wurden und schriftlich ihre informierte Einwilligung zur Teilnahme an CLERF-Pilot erklärt haben, erhalten sie einen Fragebogen zur Erhebung von Daten, die über die in AIEOP-BFM ALL 2017 gespeicherten Daten hinausgehen. Der Fragebogen wird durch das Institut für Epidemiologie entwickelt und dient der Erhebung der Exposition durch Umweltrisikofaktoren der Kinder vor Diagnose der B-Zell ALL sowie der pränatalen Exposition der Sorgeberechtigten gegenüber Umweltrisikofaktoren. Der Fragebogen wird entweder durch die ALL-BFM-Studienzentrale an die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer postalisch verschickt oder den Sorgeberechtigten während eines Termins in der Klinik persönlich übergeben.

Umweltfaktoren, die unter anderem in die Fragebogenerhebung einfließen werden, sind:

- ELF-MF,
- ionisierende Strahlung durch diagnostisches Röntgen,
- Nutzung von Pestiziden,
- Rauchen während und nach der Schwangerschaft.

Neben Fragen zur Exposition durch Umweltrisikofaktoren werden soziodemographische und sozioökonomische Informationen über die Sorgeberechtigten erhoben. Zu diesen Informationen zählen: Familienstand, Schulabschluss, beruflicher Abschluss, Beschäftigungssituation, Anzahl an Personen im Haushalt, monatliches Haushaltseinkommen. Die Fragebogen-Angaben werden durch Mitarbeitende der ALL-BFM-Studienzentrale in eine eigens dafür entwickelte Studiendatenbank eingegeben. Der komplette Fragebogen befindet sich in **Anlage S19** und eine nähere Erläuterung dazu in **Abschnitt 5.3.2**.

Messung der Exposition durch ELF-MF

Für alle Teilnehmer wird auf Basis von Daten und Geocodes die Entfernung zur nächstgelegenen Hochspannungsleitung (>110 kV) sowie nach Möglichkeit zur nächstgelegenen Bahntrasse und zum nächsten Umspannwerk bestimmt.

Im Rahmen des Fragebogens werden Studienteilnehmerinnen bzw. -teilnehmer identifiziert, die bereit sind, eine 24-stündige Expositionsmessung von ELF-MF an ihrem Wohnort durchführen zu lassen. Diese Identifizierung geschieht über eine separate Frage im Fragebogen. Personen, die mit einer Messung einverstanden sind, werden erneut durch die ALL-BFM-Studienzentrale schriftlich kontaktiert und aufgeklärt. Die Aufklärung enthält eine Beschreibung über den Zweck der Expositionsmessung, die aufgezeichnete Information und legt die Durchführungsdetails dar. Ebenfalls werden Kontaktdaten beigefügt, unter der die Sorgeberechtigten sich zusätzlich hinsichtlich der Expositionsmessung informieren können. Die Einwilligung für die vor-Ort-Messung erfolgt schriftlich und wird an die ALL-BFM-Studienzentrale geschickt. Für die Hälfte der Teilnehmer mit Einwilligung vor-Ort-Messung, organisiert die ALL-BFM Studienzentrale die Versendung sowie Rücksendung eines geeigneten Messgerätes und koordiniert einen Messtermin, bei dem das Gerät von der Familie unter Video-Instruktion positioniert wird. Für die andere Hälfte der Teilnehmer mit Einverständnis zur vor-Ort-Messung koordiniert die ALL-BFM-Studienzentrale einen Termin für die vor-Ort-Messung mit den Sorgeberechtigten und dem für die Durchführung der Messungen verantwortlichen Messinstitut. Die Mitarbeitenden des Messinstituts erhalten lediglich Name und Adresse von den betroffenen Personen; nicht aber Informationen zur Erkrankung des Kindes oder zu weiteren Angaben über die Familie.

Die Messungen vor Ort werden entsprechend einem vorab definierten Messprotokoll durchgeführt und in einem Ergebnisprotokoll dokumentiert. Das Ergebnisprotokoll enthält Angaben zum Vor- und Nachnamen der Sorgeberechtigten, sowie zu Ort, Datum und Uhrzeit der vor-Ort-Messung. Darüber hinaus werden spezifische Informationen zur Messung aufgezeichnet:

- Typ des Messgeräts,
- Hersteller des Messgeräts,
- Seriennummer,
- Ort der Messung und Messpunkt im Raum inkl. einer Skizze der Messumgebung sowie ggf. der Position im Raum,
- Messwerte – magnetische Feldstärke (als Einzelmesswerte über die Zeit) für Breitband, 50 Hz (Netzfrequenz) und 16,7 Hz (Bahnstrom) und Breitband,
- Besonderheiten bei der Messung,
- Informationen über Messunsicherheiten,
- Kalibrierung,
- Name der Personen, die die Messung durchgeführt hat,
- Distanz zu einer Hochspannungsleitung (>110 kV), mit exakter Ausmessung, für alle Freileitungen in einer Distanz von weniger als 200 m; Distanz zu einer Bahntrasse, falls näher als 200 m; Distanz zu Umspannwerken, falls näher als 200 m,
- Informationen zum Haus: freistehend oder verbunden, Anzahl Parteien, Anzahl Stockwerke, Alter (falls bekannt), Art der Heizung.

Die Daten des Ergebnisprotokolls aller Messungen werden vom Messinstitut aufbereitet und in eine eigens angelegte Datenbank eingegeben. Diese Daten werden an die ALL-BFM-Studienzentrale verschickt.

Nähere Informationen zu Optionen der vor-Ort Expositionsbestimmung und eine umfassende Darlegung mehrerer Szenarien befindet sich in **Abschnitt 5.3.2** und in **Anlage S20**.

Datenschutz

Rechtsgrundlage

Die Verarbeitung personenbezogener Daten i. R. d. Teilnahme an CLERF-Pilot erfolgt auf Basis der ausdrücklichen und freiwilligen Einwilligung der Sorgeberechtigten gem. Art. 9 II DS-GVO. Verarbeitungstätigkeiten, die i. R. d. vor-Ort-Messungen von ELF-MF vorgenommen werden, beruhen auf einer separaten Einwilligung der Sorgeberechtigten gem. Art. 6 I 1 lit. a DS-GVO. Die Zusammenführung von Fragebogendaten und ELF-MF-Messdaten ist von der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an CLERF-Pilot umfasst. Die Bestimmungen nach Art. 7 DS-GVO werden jederzeit berücksichtigt.

Die Beteiligten nach **Abschnitt 4.3.1** Nr. I und II sind gemeinsam Verantwortliche gem. Art. 26 DS-GVO. Zur Festlegung darüber, welcher der Beteiligten I und II welche datenschutzrechtlichen Verpflichtungen in welchem Verarbeitungskontext erfüllt, schließen die Beteiligten I und II eine Vereinbarung über die gemeinsame Verantwortlichkeit gem. Art. 26 I 2 DS-GVO. Das Messinstitut als Beteiligter Nr. III verarbeitet personenbezogene Daten im Auftrag der gemeinsam Verantwortlichen (Beteiligte I und II) und ist somit Auftragsverarbeiter gem. Art. 4 Nr. 8 DS-GVO. Die Verarbeitungen durch das Messinstitut erfolgen auf der Grundlage eines Vertrags, welcher zwischen ihm (Auftragnehmer) und den Beteiligten I und II (Auftraggeber) gem. Art. 26 III 1 DS-GVO geschlossen wird.

Kontaktaufnahme

Die initiale Kontaktaufnahme hinsichtlich CLERF-Pilot erfolgt ausschließlich postalisch über die ALL-BFM-Studienzentrale (**Abbildung 2**). Die an B-Zell ALL erkrankten Kinder werden im Zuge der AIEOP-BFM ALL 2017 Studie therapiert, wodurch ein etablierter Kontakt zwischen ihren Sorgeberechtigten und der ALL-BFM-Studienzentrale existiert.

Die Kontaktaufnahme ist stufenweise geplant. Im ersten Schritt werden in AIEOP-BFM ALL 2017 eingeschlossene Patientinnen und Patienten identifiziert, die die Einschlusskriterien für CLERF-Pilot erfüllen. Die Namen und Kontaktdaten dieser potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden in einem Datensatz gespeichert, der der initialen Kontaktaufnahme für CLERF-Pilot dient. Im zweiten Schritt wird bei den Sorgeberechtigten dieser identifizierten potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmer das grundsätzliche Interesse an der Teilnahme an CLERF-Pilot postalisch abgefragt.

Im Rahmen der initialen postalischen Kontaktaufnahme in Schritt 2 erhalten die Sorgeberechtigten der in Schritt 1 identifizierten Patientinnen und Patienten ein Informationsblatt mit den wesentlichen Informationen zu CLERF-Pilot gemäß Art. 13 I DS-GVO sowie einen frankierten Rücksendebogen. Das Informationsblatt enthält eine URL zu einer noch zu erstellenden Website mit weiteren allgemeinen Angaben zu CLERF-Pilot. Die Sorgeberechtigten können sich in einer schriftlichen Rückantwort bereit erklären, dass sie beim nächsten routinemäßigen Klinikbesuch im Rahmen der Behandlung ihres Kindes durch einen Mitarbeiter/Mitarbeiterin vor Ort auf die Teilnahme an CLERF-Pilot angesprochen werden dürfen. Ist 2 Wochen nach Versand der postalischen Unterlagen zur Abfrage zur Bereitschaft für eine Kontaktaufnahme keine Rückmeldung erfolgt, wird durch einen Mitarbeiter/eine Mitarbeiterin der ALL-BFM-Studienzentrale versucht, telefonisch Kontakt herzustellen und um eine Rückmeldung gebeten. Es wird bei Bedarf auch ein zusätzliches Informationsangebot gemacht. Jeder Kontaktversuch und die jeweils erhaltene Rückmeldung wird im dafür erstellten Datensatz dokumentiert. Bei Sorgeberechtigten, die nicht bzgl. einer Teilnahme an CLERF-Pilot kontaktiert werden wollen, wird dies im Datensatz zur Verwaltung der Kontaktaufnahme gespeichert, damit keine weiteren Rekrutierungsversuche erfolgen.

Nur Sorgeberechtigte, die auf die Abfrage in Schritt 2 eine positive Rückmeldung gegeben haben, werden in den Kliniken der ALL-BFM-Studienzentrale hinsichtlich der konkreten Teilnahme an CLERF-Pilot mit Aufklärungsgespräch und Einwilligungserklärung persönlich angesprochen. Dazu übermittelt die ALL-BFM-Studienzentrale den Namen des anzusprechenden Kindes an eine Studienärztin oder einen Studienarzt bzw. Study Nurse der jeweiligen Studienklinik.

Einwilligung

Haben Sorgeberechtigte potentieller Teilnehmerinnen und Teilnehmer an CLERF-Pilot nach der initialen postalischen Kontaktaufnahme ihre Einwilligung erteilt, zur Teilnahme an CLERF-Pilot weiter kontaktiert werden zu dürfen, erfolgt die nächste Kontaktaufnahme vor Ort bei einem Behandlungstermin des Kindes in einer Studienklinik (**Abbildung 2**).

Bei der Kontaktaufnahme vor Ort führt eine Studienärztin oder ein Studienarzt bzw. eine Study Nurse ein Aufklärungsgespräch mit den Sorgeberechtigten vor Einschluss in CLERF-Pilot durch. Die Studienärztin oder der Studienarzt bzw. die Study Nurse hat den Sorgeberechtigten ausreichend Bedenkzeit und Gelegenheit für Rückfragen einzuräumen und muss sich davon überzeugen, dass die Aufklärung von den Sorgeberechtigten verstanden wurde. Alle Fragen der Sorgeberechtigten müssen beantwortet und eventuelle Unklarheiten beseitigt werden. Die Einwilligung der Sorgeberechtigten muss sich ausdrücklich auch auf die Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten beziehen. Deshalb werden die Sorgeberechtigten explizit über z. B. Zweck und Umfang der Erhebung und die Verarbeitung dieser Daten i. S. d. Art. 13 I DS-GVO informiert. Es wird schriftlich auf die Speicherung von z. B. dem vollständigen Namen, Geburtsdaten, Adressen und Telefonnummern in der Studienverwaltung der ALL-BFM-Studienzentrale hingewiesen.

Die Sorgeberechtigten können jederzeit ihre Einwilligung in die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten zur Durchführung von CLERF-Pilot gem. Art. 7 III 1 DS-GVO widerrufen. Aus diesem Widerruf folgt notwendigerweise für eine solche betroffene Person, dass sie ihre Teilnahme an CLERF-Pilot abbricht. Die betroffene Person wird in einem solchen Fall gebeten, den Abbruchgrund zu nennen, wobei sie jedoch darauf hingewiesen wird, dass sie nicht zur Angabe eines Abbruchgrundes verpflichtet ist.

Bei Sorgeberechtigten, die nicht in die Teilnahme an CLERF-Pilot einwilligen, wird dies im Datensatz zur Verwaltung der Kontaktaufnahme gespeichert, damit keine weiteren Rekrutierungsversuche erfolgen.

Im Rahmen des Fragebogens wird mittels einer Filterfrage die Bereitschaft zur Teilnahme an einer Expositionsmessung am Wohnort der Kinder abgefragt. Die Frage umfasst den Hinweis, dass bei positiver Rückmeldung ein hierfür gesonderter Kontakt durch die ALL-BFM-Studienzentrale erfolgt. Dieser Kontakt geschieht bei einem der nächsten Behandlungstermine des Kindes in einer der Studienkliniken. Für die Messung der Exposition durch ELF-MF am Wohnort der Kinder erfolgt für die betroffene Person ein zusätzliches Aufklärungsgespräch durch die Studienärztin bzw. durch den Studienarzt oder eine Study Nurse. In dieses Aufklärungsgespräch können die jeweils betroffenen Kinder einbezogen werden. Im Anschluss an dieses Aufklärungsgespräch wird eine gesonderte Einwilligung eingeholt.

Wird die Einwilligung zur vor-Ort-Messung nicht erteilt, wird dies im Datensatz zur Verwaltung der Kontaktaufnahme gespeichert. Von diesen Studienteilnehmerinnen bzw. -teilnehmern werden nur Daten des CLERF-Pilot Fragebogens sowie die für CLERF-Pilot relevanten Daten der AIEOP-BFM ALL 2017 Studie gespeichert und verarbeitet.

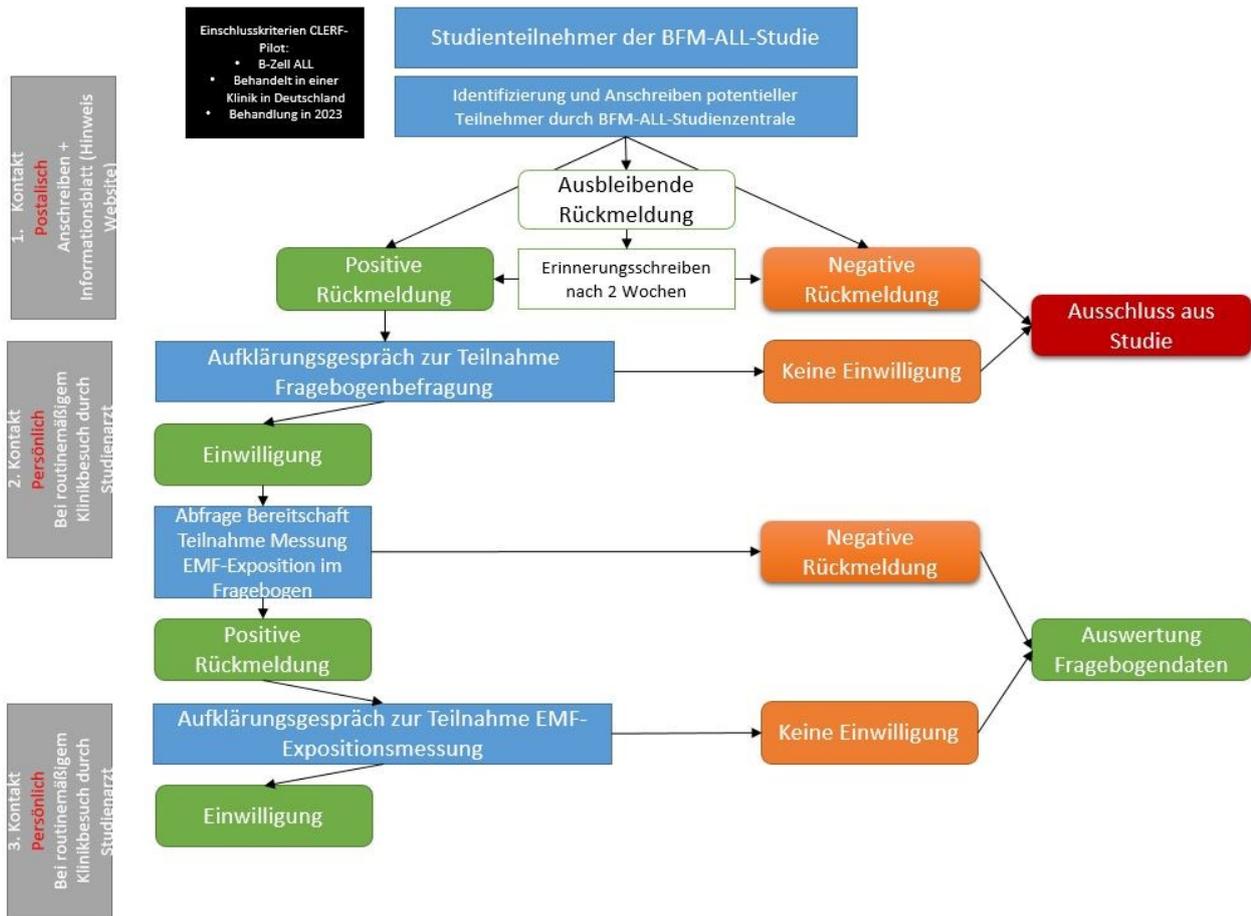


Abbildung 2: Vorgehen der Kontaktaufnahme und gestufte Einwilligungserklärung in CLERF-Pilot

Datensicherheit

Grundprinzipien der Datenhaltung und Übermittlung

Die ALL-BFM-Studienzentrale hat ein etabliertes Datenschutzkonzept und verarbeitet die direkt personenidentifizierenden Daten (z. B. Vorname, Nachname, Anschrift, Geburtsdatum, Geburtsort) für CLERF-Pilot (**Abbildung 3**). Dafür speichert die ALL-BFM-Studienzentrale die erhobenen CLERF-Pilot Fragebogendaten und führt sie mit den für CLERF-Pilot relevanten personenbezogenen Daten aus der AIEOP-BFM ALL 2017-Studie zu Patientinnen- bzw. Patienteneigenschaften (Alter bei Diagnose, Geschlecht), Angaben zu relevanten genetischen Aberrationen sowie mit den Ergebnissen der CLERF-Pilot vor-Ort-Messungen von ELF-MF in einem gemeinsamen Datensatz zusammen.

Das Messinstitut erhält zur Durchführung der vor-Ort-Messung lediglich Name und Anschrift der an CLERF-Pilot Teilnehmenden, die ihre Einwilligung erklärt haben, um die Wohnorte für die Durchführung der Messungen erreichen zu können. Nachdem die Messungen durchgeführt wurden, werden die erhobenen Messergebnisse der ALL-BFM-Studienzentrale mitgeteilt. Nach Übermittlung der Messergebnisse an die ALL-BFM-Studienzentrale und dortiger Sicherung werden alle zugehörigen Daten inkl. Name, Anschrift und Messdaten beim Messinstitut gelöscht.

Durch Mitarbeitende der ALL-BFM-Studienzentrale wird eine CLERF-Pilot Studiendatenbank aus den gespeicherten Daten erstellt. Dazu werden die direkt personenidentifizierenden Daten entfernt und jeder Beobachtung eine eindeutige CLERF-Pilot-ID zugeordnet. Für die Erstellung der CLERF-Pilot-ID wird ein geeigneter Pseudonymisierungsdienst verwendet. Die Zuordnung von CLERF-Pilot-ID zu personenidentifizierenden Daten wird separat von der CLERF-Pilot Studiendatenbank aufbewahrt, hierbei speziell gesichert und nur autorisierten Mitarbeitenden der ALL-BFM-Studienzentrale zugänglich gemacht. Die Studiendatenbank umfasst die CLERF-Pilot-ID sowie folgende Informationen über die Teilnehmer:

- Geschlecht,
- Datum der Diagnose,
- Alter bei Diagnose,
- Angaben zu relevanten genetischen Aberrationen, die im noch zu erstellenden Studienprotokoll genannt werden,
- Fragebogenangaben,
- Messdaten aus der ELF-MF-Messung bei Personen mit gesonderter Einwilligung.

Ein Datensatz, der allein die oben genannten Werte bzw. personenbezogenen Daten samt CLERF-Pilot-ID enthält und insofern pseudonymisiert ist, wird auf Basis der Studiendatenbank erstellt und an das Institut für Epidemiologie zur Auswertung übermittelt.

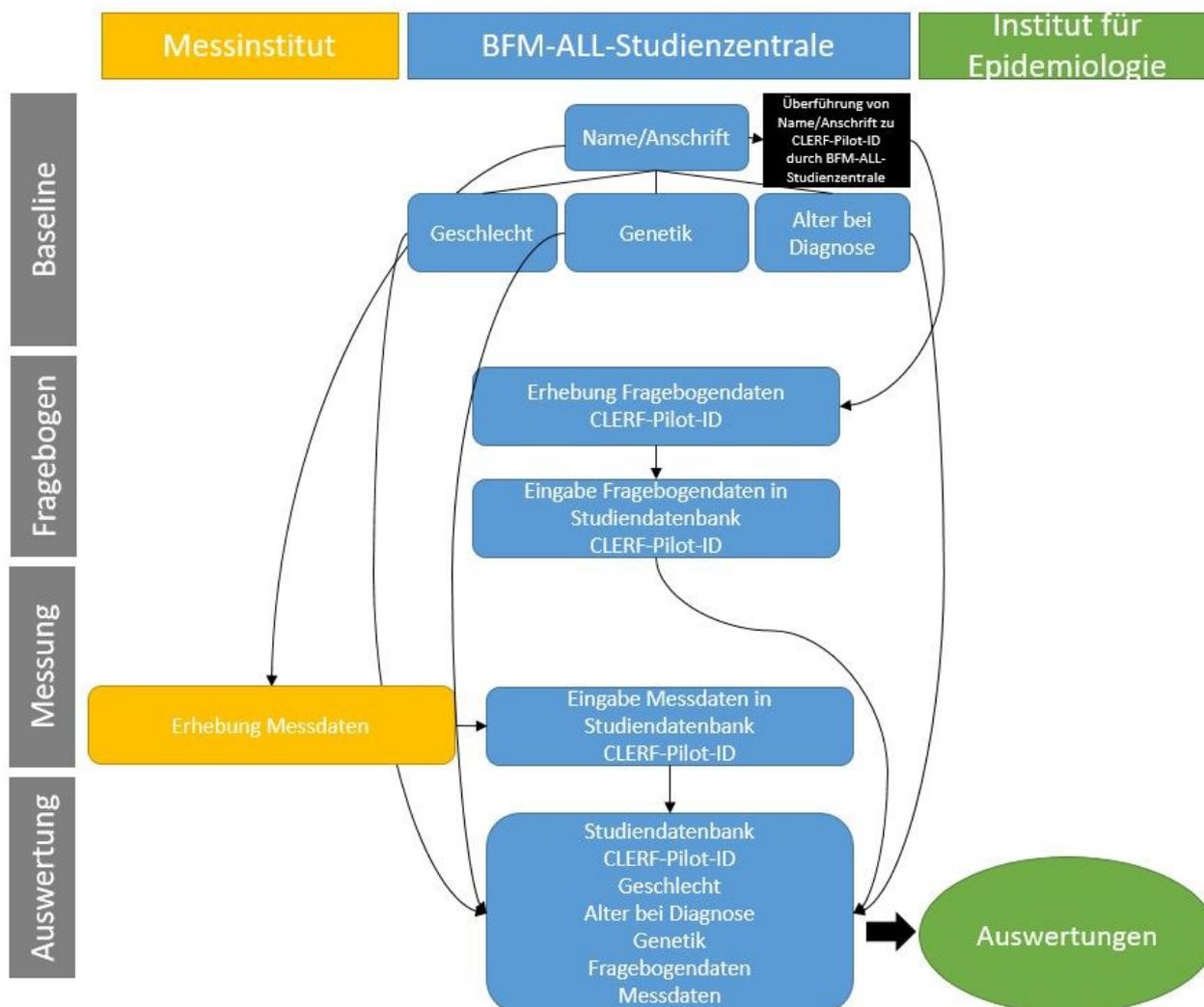


Abbildung 3: Datenfluss für CLERF-Pilot

Organisatorische Maßnahmen zur datenschutzkonformen Durchführung der Fragebogenerhebung

Der Kontakt zu den Sorgeberechtigten für die Fragebogenerhebung wird ausschließlich durch die ALL-BFM-Studienzentrale durchgeführt. Dies beinhaltet sowohl den postalischen Erstkontakt von potentiellen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, Erinnerungsanrufe, das persönliche Aufklärungsgespräch in einer Studienklinik mit Einholen der Einwilligung für die Teilnahme an CLERF-Pilot, das persönliche Aushändigen des CLERF-Pilot Fragebogens zum Ausfüllen in einer Studienklinik bzw. alternativ den Versand und die Rücklaufkontrolle postalischer Fragebögen (**Abbildung 2**). Für die Organisation der postalischen

Fragebogenerhebung wird die Anschrift der an der AIEOP-BFM ALL 2017-Studie Teilnehmenden durch Mitarbeitende der ALL-BFM-Studienzentrale verwendet.

Alle Anschreiben werden sowohl von der ärztlichen Leitung der ALL-BFM-Studienzentrale als auch von der Leitung des Instituts für Epidemiologie unter Angabe der Kontaktdaten unterschrieben.

Postalische Fragebögen werden als Blankoformulare mit frankiertem Rückumschlag verschickt. Die Sorgeberechtigten werden gebeten, den Namen des Kindes sowie das Geburtsdatum auf den Fragebogen einzutragen. Alternativ besteht die Möglichkeit, dass die Eltern im Anschluss an das Aufklärungsgespräch mit der Studienärztin bzw. mit dem Studienarzt oder mit einer Study Nurse den Fragebogen vor Ort in einer der Studienkliniken ausfüllen. Die Studienärztinnen und -ärzte bzw. die Study Nurses geben zu diesem Zweck einen Blankofragebogen aus, notieren nach Ausfüllung der Eltern Namen und Geburtsdatum des Kindes und schicken den Fragebogen an die ALL-BFM-Studienzentrale.

Die ALL-BFM-Studienzentrale trägt zunächst auf jedem Fragebogen auf Basis des Namens und Geburtsdatums die zugehörige CLERF-Pilot-ID ein und entfernt vom Fragebogen den Teil mit personenidentifizierenden Daten. Anschließend werden die Fragebogendaten mit der CLERF-Pilot-ID in pseudonymisierter Form in der Studiendatenbank gespeichert. Die ausgefüllten Fragebögen-Originale mit CLERF-Pilot-ID werden in einem gesicherten Raum mit einem verschließbaren Aktenschrank datenschutzkonform in den Räumlichkeiten der ALL-BFM-Studienzentrale aufbewahrt. Lediglich Mitarbeitende der ALL-BFM-Studienzentrale, die auch an CLERF-Pilot mitarbeiten, haben Zugriff auf diese Unterlagen.

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erhalten neben den Fragebögen auch ein Informationsblatt zum Datenschutz. Dies umfasst die folgenden Punkte:

- Die Teilnahme an der Befragung ist freiwillig;
- Alle einschlägigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten;
- Name und Anschrift der Teilnehmenden werden grundsätzlich getrennt von den Fragebogendaten gehalten;
- Ergebnisse werden nur in aggregierter Form und ohne Rückschlussmöglichkeiten auf einzelne Personen veröffentlicht;

CLERF-Pilot dient rein dem wissenschaftlichen Zweck der Erforschung der Ursachen für die Entstehung der B-Zell ALL und verfolgt keine kommerziellen Ziele.

Organisatorische Maßnahmen zur datenschutzkonformen Durchführung der Messung der Exposition durch ELF-MF vor Ort

Das Messinstitut erhält zur Durchführung der vor-Ort-Messungen lediglich den Namen und die Anschrift der Teilnehmenden, von denen eine Einwilligung in die Durchführung einer vor-Ort-Messung vorliegt. Das Ergebnisprotokoll zur Dokumentation einer Messung wird unter Angabe von Name und Anschrift in Form eines Datensatzes vom Messinstitut an die ALL-BFM-Studienzentrale übermittelt.

Die an der vor-Ort-Messung Teilnehmenden werden im Aufklärungsgespräch durch die Studienärztin bzw. durch den Studienarzt oder durch eine Study Nurse auf die Rolle des Messinstituts hingewiesen und darauf, dass Name und Anschrift zwecks Durchführung der Messung an das Messinstitut weitergegeben werden, jedoch nach Durchführung und Datenübermittlung gelöscht werden. Nach erfolgreicher Datenübermittlung und Sicherung durch die Mitarbeitenden der ALL-BFM-Studienzentrale werden alle mit den Messungen verbundenen Daten inkl. Name und Anschrift der Teilnehmenden im Messinstitut gelöscht, so dass die Daten nur noch in der Studiendatenbank der ALL-BFM-Studienzentrale gehalten werden.

Auswertung und Speicherung der Daten

Die statistischen Auswertungen werden nur am Institut für Epidemiologie durchgeführt. Dabei werden ausschließlich Daten mit der CLERF-Pilot-ID als Pseudonym verwendet. Ergebnisse aus diesen Auswertungen werden nur in aggregierter Form und ohne Rückschlussmöglichkeiten auf einzelne Studienteilnehmer veröffentlicht.

Das Institut für Epidemiologie speichert den pseudonymisierten Auswertedatensatz in einem gesicherten Netz und bewahrt die Daten entsprechend der Leitlinie 8 Satz 2 bzw. Empfehlung 9.2 Satz 3 Unterpunkt 3 der Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) bis 10 Jahre nach Beendigung der Studie auf.

Rechte betroffener Personen

Die Sorgeberechtigten als an CLERF-Pilot Teilnehmende haben gegenüber dem Studienverantwortlichen folgende Rechte:

- Recht auf Auskunft gem. Art. 15 I DS-GVO:

Sie haben das Recht, Auskunft darüber zu verlangen, ob und welche personenbezogenen Daten von ihrem Kind und/oder von ihnen verarbeitet werden. Das Recht auf Auskunft kann unter bestimmten Umständen gem. § 27 II 1 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) eingeschränkt werden. Ferner kann das Recht auf Auskunft unter bestimmten Umständen im Sinne des § 27 II 2 BDSG verweigert werden.

- Recht auf Berichtigung gem. Art. 16 1 DS-GVO:

Sie haben das Recht, die unverzügliche Berichtigung ihr Kind oder sie selbst betreffender, unrichtiger personenbezogener Daten zu verlangen. Das Recht auf Berichtigung kann unter bestimmten Umständen gem. § 27 II 1 BDSG eingeschränkt werden.

- Recht auf Löschung gem. Art. 17 I DS-GVO:

Sie haben beim Vorliegen bestimmter Voraussetzungen das Recht, die Löschung der ihr Kind oder sie selbst betreffenden personenbezogenen Daten zu verlangen. Gem. Art. 17 I lit. b DS-GVO zählt zu diesen Voraussetzungen insbesondere der Widerruf der Einwilligung.

- Recht auf Einschränkung der Verarbeitung gem. Art. 18 I DS-GVO:

Sie haben beim Vorliegen bestimmter Voraussetzungen das Recht, die Einschränkung der Verarbeitung der ihr Kind oder sie selbst betreffenden personenbezogenen Daten zu verlangen. Das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung kann gem. § 27 II 1 BDSG eingeschränkt werden.

- Recht auf Datenübertragbarkeit gem. Art. 20 I DS-GVO:

Sie haben beim Vorliegen bestimmter Voraussetzungen das Recht, die ihr Kind oder sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie im Rahmen von CLERF-Pilot bereitgestellt haben, in einem strukturierten, gängigen und maschinenlesbaren Format zu erhalten. Mit dieser Datenübertragung geht ihr Recht einher, die erhaltenen Daten ohne eine Behinderung durch die Verantwortlichen bzw. den Auftragsverarbeiter an andere Personen zu übermitteln.

- Recht auf Widerruf Ihrer Einwilligung gem. Art. 7 III 1 DS-GVO:

Sie haben das Recht, ihre Einwilligung in die Teilnahme an CLERF-Pilot und in die damit verbundene Verarbeitung der personenbezogenen Daten ihres Kindes und von ihnen selbst jederzeit und ohne Angaben von Gründen zu widerrufen.

- Recht auf Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde gem. Art. 77 I DS-GVO:

Sie haben das Recht auf Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde, wenn sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der sie selbst oder ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten im Rahmen von CLERF-Pilot gegen geltendes Datenschutzrecht verstößt.

Nutzen-Risiko-Abwägung Ethik

Bei CLERF-Pilot handelt es sich um eine epidemiologische Beobachtungsstudie mit einer Fragebogenkomponente und einer Expositionsmessung vor Ort. Zu keiner Zeit wird für CLERF-Pilot die körperliche Unversehrtheit einer Studienteilnehmerin oder Studienteilnehmers durch Maßnahmen der Studie gefährdet. Es werden keine Proben menschlichen Materials entnommen und es werden keine Interventionen durchgeführt.

Es ergibt sich eine zeitliche Belastung durch die Teilnahme an dem Fragebogen von ca. 30 Minuten. Für Studienteilnehmerinnen oder Studienteilnehmer, die an der Expositionsmessung von ELF-MF vor Ort teilnehmen, ergibt sich eine weitere zeitliche Belastung. Um keine weitere zeitliche Belastung durch die Teilnahme entstehen zu lassen, werden Aufklärungsgespräche zur Studie nach vorherigem postalischen Kontakt und Zustimmung zu weiterem Kontakt in der Klinik für den nächsten routinemäßigen Klinikbesuch geplant.

Langfristig könnte sich ein gesellschaftlicher Nutzen aus den Erkenntnissen von CLERF-Pilot ableiten lassen, da diese Studie wichtige Kennziffern für eine mögliche spätere interdisziplinäre Studie zu Umweltrisikofaktoren und genetischen Faktoren in der Ätiologie der B-Zell ALL in Deutschland (CLERF-GER) liefert. Durch eine solche Studie könnten Wissenslücken geschlossen werden und Erkenntnisse für die Primärprävention von B-Zell ALL bei Kindern abgeleitet werden. Ein konkreter individueller Nutzen für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ist nicht direkt ableitbar.

5.3.2 Erfassung von Umweltrisikofaktoren

Fragebogen

Der Fragebogen (**Anlage 19**) umfasst die in **Abschnitt 4.3.2** beschriebenen Themenkomplexe. Zur Erstellung des Fragebogens wurde unter anderem auf etablierte Erhebungsinstrumente zur Bestimmung des sozioökonomischen Status aus dem KiGGS Welle 1 Fragebogen zurückgegriffen. Der Fragebogen zur Basiserhebung der KiGGS Welle 1 kann als Scientific Use File zur wissenschaftlichen Nutzung beantragt werden (KiGGS 2022). Zur Bestimmung der medizinischen Exposition durch ionisierende Strahlung wurde der MedExpo-Fragebogen der NAKO (ZEEB & DREGER 2020), welcher den Fokus auf eine Erwachsenenbevölkerung hat, für Kinder angepasst. In Fragenkomplex 5. des Fragebogens zur Wohnsituation wird neben Fragen zur aktuellen Wohnsituation auch die Wohnhistorie abgefragt. Dies ermöglicht im weiteren Verlauf mittels einer Geocodierung der Wohnadressen und der Methode der Geographic Information Systems (GIS), die Wohnadressdaten mit gemessenen Umweltrisikofaktoren wie beispielsweise der Radonbelastung oder Luftschadstoffen zu verknüpfen. Für Luftschadstoffe misst das Umweltbundesamt deutschlandweit mittels eines umfassenden Netzes an 200 Messstationen Werte zu Ozon, Feinstaub, Kohlenmonoxid, Schwefeldioxid und Stickstoffdioxid, welche frei verfügbar und tagesgenau sind (Umweltbundesamt 2022). Ebenfalls gibt das Umweltbundesamt einen Luftqualitätsindex an, welcher für die Auswertung verwendet werden kann. Die Daten stehen online frei zur Verfügung. Seit 2008 wird neben PM10 für Feinstaubbelastung auch PM2.5 bestimmt. Die geocodierten Wohnadressen ließen sich auch nutzen, um Expositionsbestimmungen durch Abstandsmessungen zu möglichen Expositionsquellen zu verwenden, beispielsweise dem Abstand zu Hochspannungsleitung oder Grünflächen. Ebenfalls wird die berufliche Historie der Eltern erhoben. Dies ermöglicht eine Verknüpfung der Berufsangaben mit einer Job-Exposure-Matrix (JEM) zur Schätzung von verschiedenen beruflichen Expositionen wie beispielsweise durch ELF-MF und Pestiziden. Für die berufliche Exposition durch ELF-MF könnte beispielsweise die FINJEM (KAUPPINEN et al. 2014) oder die JEM der INTEROCC-Studie (TURNER et al. 2014) verwendet werden. Für die Exposition durch Pestizide wäre zum Beispiel die ALOHA+ JEM geeignet (DE JONG et al. 2014). Eine JEM für weitere Karzinogene wie Asbest, Chrom, Nickel, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe oder respirables kristallines Siliziumdioxid wäre die SYN-JEM (PETERS et al. 2016). Im Rahmen der Pilotierung sollte geprüft werden, welche JEMs am besten geeignet wären.

Der Fragebogen wurde intern durch 5 Personen an zwei Instituten mit ausgewiesener Expertise in Fragebogenerstellung, Umweltrisikofaktoren und Krebs im Kindesalter geprüft und auf Basis der Rückmeldung überarbeitet. In der aktuellen Version ist der Fragebogen als Basis für eine postalische Fragebogenbefragung aufgebaut. Mittels entsprechenden Adaptionen kann der Fragebogen auch in eine digitale Online-Version übertragen werden.

EMF-Workshop

Die wesentlichen Erkenntnisse des Workshops und der damit verbundenen Diskussionen wurden im Projektteam konsentiert und abschließend an alle Teilnehmer des Workshops geschickt. Die Ergebnisse befinden sich in **Anlage S20**.

EMF-Messungen

EMF Messgeräte

Bei dem zur vor-Ort-Messung von EMF-Exposition verwendeten Messgerät ist zunächst zu entscheiden, ob nur eine Breitband-Messung durchgeführt, oder ob frequenzspezifisch gemessen werden soll. Breitband-Messgeräte sind einfacher zu handhaben und kostengünstiger. Ihr Nachteil besteht im Verlust der Information aus der Zeit-Dimension. Die Evidenz, welcher Aspekt der EMF-Exposition am ehesten mit dem Auftreten von Leukämie im Kindesalter zusammenhängen könnte, ist derzeit unsicher. Bisherige Auswertungen sprechen zwar dafür, dass vor allem Maße der mittleren Langzeitexposition in Frage kommen, dies ist jedoch nicht gesichert. Bei Breitband-Messgeräten fehlt damit die Möglichkeit, Expositionsmetriken aus den Messwerten zu berechnen, die sich evtl. erst in Zukunft als relevant herausstellen.

Bei frequenzspezifischen Messgeräten wurde in den vergangenen Jahren eine neue, auf dem Giant Magnetoresistance Effect (GMR) aufbauende Messtechnologie in kompakten, auch von Laien verwendbaren Geräte eingeführt, die eine hohe Messgenauigkeit bieten. Die Geräte verfügen über die Möglichkeit, Langzeitmessungen aufzuzeichnen. Ihre Kosten betragen derzeit ca. 5.000€ pro Stück. Das BfS besitzt ca. 20 dieser Geräte.

Szenarien für die Schätzung von ELF-MF und anderer Expositionen

Die folgenden Szenarien für die Schätzung von Exposition durch ELF-MF, Radon oder Pestiziden wurden auf dem EMF-Workshop diskutiert. Aus dieser Diskussion stammen auch die aufgeführten Vor- und Nachteile der einzelnen Szenarien.

Szenario 1: Keine vor-Ort Messung

In Szenario 1 werden keine vor-Ort-Messungen möglicher Expositionen durchgeführt. Die Schätzung von ELF-MF Exposition erfolgt ausschließlich anhand der Entfernung des Wohngebäudes zu einer Hochspannungsleitung (>110 kV), zu einer Bahntrasse und zu einem Umspannwerk.

Ein Vorteil von Szenario 1 ist die hohe Objektivität und Genauigkeit der Entfernungsmessung, die auf Basis von Karten erfolgen kann. Da hierfür bereits die Angabe der Wohnadresse ausreicht, ist das Risiko von Bias durch Selektionseffekte vermittelt durch unterschiedliche Teilnahmebereitschaft sehr gering. Zudem ist davon auszugehen, dass auch frühere Wohnadressen vor Umzügen erinnert werden können, was eine Expositionsschätzung über die gesamte Wohnhistorie vor Diagnose ermöglicht. Daher ist es nicht notwendig, das Alter des Kindes bei Einschluss in CLERF-Pilot zu beschränken.

Ein weiterer Vorteil von Szenario 1 ist der geringe Aufwand, der zu einer sehr guten Skalierbarkeit auf höhere Fallzahlen bei geringen zusätzlichen Kosten führt.

Obwohl es prinzipiell einen Zusammenhang zwischen magnetischer Feldstärke und Entfernung von Hochspannungsleitung gibt und von einer hohen Spezifität für die Identifikation hoher Expositionen auszugehen ist, ist eine Expositionsschätzung alleinig auf Distanz zu Hochspannungsleitung nicht geeignet. Dies liegt an der niedrigen Prävalenz höherer ELF-MF; selbst eine Spezifität von um 99,5% würde zu einer massiven Unterschätzung der Risikoschätzer führen. Deshalb müssen Entfernungsdaten mit Daten der Energieunternehmen zur tatsächlichen Auslastung von Hochspannungsleitung kombiniert werden. So ließe sich die Spezifität weiter steigern (auf idealerweise 100%). Zudem könnte die Genauigkeit der Expositionsschätzung durch eine separate Modellierungsstudie verbessert werden.

Ein Nachteil von Szenario 1 ist die fehlende Möglichkeit, Exposition durch Radon oder Pestizide zu messen. Einschränkungen könnten sich weiterhin ergeben, wenn historische Daten zum Verlauf von Hochspannungsleitung fehlen oder deren tatsächliche Auslastung unbekannt bleibt.

Ein weiterer Nachteil von Szenario 1 ist die eingeschränkte Sensitivität der Expositionsschätzung durch alleinige Berücksichtigung der Entfernung zu Hochspannungsleitung. Es entfällt die Möglichkeit, hohe Expositionen durch Strahlungsquellen im Wohngebäude oder in dessen unmittelbarer Nähe aufzudecken. Während in anderen Ländern durchgeführte Studien darauf hinweisen, dass Transformatorenstationen in Gebäuden für hohe ELF-MF Expositionen verantwortlich sein können, ist in Deutschland vermutlich keine Relevanz gegeben. Transformatorenstationen befinden sich in Deutschland fast ausschließlich außerhalb und im größeren Abstand von Wohngebäuden. In Situationen mit niedriger Prävalenz eines Risikofaktors ist zudem die Spezifität der Diagnostik des Risikofaktors wichtiger als die Sensitivität, um einen tatsächlich vorhandenen Zusammenhang mit einem gesundheitlichen Endpunkt ohne Verzerrung schätzen zu können. Entscheidend ist, ob die als hoch exponiert diagnostizierte Gruppe verfälscht wird durch einen Anteil tatsächlich niedrig exponierter, aber falsch als hoch exponiert diagnostizierter Personen. Eine niedrige Sensitivität bedeutet einen Verlust an statistischer Power. Aufgrund der niedrigen Prävalenz höherer ELF-MF kommt es durch niedrige Sensitivität zu keiner Unterschätzung der Risikoschätzer.

Szenario 2: Vor-Ort Messung ohne persönlichen Besuch

In diesem Szenario wird die Exposition durch ELF-MF zum einen wie in Szenario 1 anhand des Abstands des Wohngebäudes zu einer Hochspannungsleitung geschätzt. Zudem erfolgt eine vor-Ort-Messung. Verwendet wird ein Messgerät mit Möglichkeit zur frequenzspezifischen Auswertung mit Aufzeichnung von Langzeitmessungen. Das Messgerät wird an die Familien versandt, ohne dabei den Wohnort persönlich zu besuchen. Das Messgerät soll durch die Familie im Schlafrum des Kindes für eine Langzeitmessung positioniert werden, wobei die Familie per Videokonferenz interaktiv von einer geschulten Person unterstützt werden kann. Da ungeschulte Personen das Gerät verwenden, muss es über eine einfache Bedienoberfläche verfügen, die wenig Spielraum für Fehlbedienung bietet.

Ein Vorteil von Szenario 2 ist der Umstand, dass in einer vergangenen Studie eine hohe zeitliche Stabilität von hoher ELF-MF Exposition im Wohngebäude ermittelt wurde. Untersucht wurden dafür 12 Wohngebäude mit Messungen im Abstand von 2 Jahren, die eine gute Übereinstimmung ergaben.

Die aggregierte Langzeitmessung von ELF-MF Exposition verspricht basierend auf gegenwärtig vorhandener Evidenz, die stärkste Assoziation mit dem Auftreten von Kinderleukämie zu besitzen. Als relevanter Kennwert der Langzeitmessung kann derzeit der Median oder das geometrische Mittel der Einzelmesswerte gelten.

Ein Vorteil gegenüber Szenario 3 und 4 ist der begrenzte Aufwand auf Seiten des Messinstituts, da keine Person für Hausbesuche erforderlich ist. Geeignete Messgeräte sind derzeit in einer Stückzahl von ca. 20 beim BfS verfügbar. Sie könnten parallel von mehreren Familien verwendet werden, so dass der Ansatz moderat mit größeren Fallzahlen skaliert.

Ein Nachteil von Szenario 2 ist die fehlende Möglichkeit, bei Umzügen Messungen an früheren Wohnadressen der Familien durchführen zu können. Die gewonnenen Messergebnisse sind dann nicht, oder nur eingeschränkt aussagekräftig für die Exposition vor der Diagnose. Diese Einschränkung macht es voraussichtlich notwendig, das Höchstalter des erkrankten Kindes bei Einschluss in CLERF-Pilot auf ca. 6 Jahre zu reduzieren, um weniger Umzüge berücksichtigen zu müssen.

Die Sensitivität von Szenario 2 zur Aufdeckung hoher Expositionen ist eingeschränkt, da keine Möglichkeit besteht, Expositionen in Räumen außerhalb des Schlafbereichs mit hoher Exposition zu finden, die etwa durch defekte Verkabelung entstehen können. Ferner besteht keine Möglichkeit, Exposition durch Radon oder Pestizide zu messen. Auch können relevante Besonderheiten der Wohnsituation oder des Umfelds der Wohnadresse nicht durch eine geschulte Person dokumentiert werden.

Da mit der Durchführung der vor-Ort-Messung auf Seiten der Familie erhöhter Aufwand verbunden ist, besteht das Risiko von Bias durch Selektionseffekte. Der Aufwand auf Seiten des Messinstituts setzt u.U. voraus, dass die Messung nur in Familien durchgeführt wird, bei der Screening-Fragen zur Exposition im Fragebogen auf eine hohe Exposition hindeuten. Ein weiterer Nachteil ist, dass keine Validierung vor-Ort stattfindet, ob die Eltern den Anleitungen zur korrekten Platzierung des Messgeräts folgeleisten, auch wenn eine virtuelle Anleitung erfolgt ist. Denkbar wäre sogar eine intendierte eigenmächtige Umplatzierung des Messgerätes (beispielsweise in die Nähe von emittierenden Geräten), was zu invaliden Messergebnissen führt.

Szenario 3: Vor-Ort Messung mit persönlichem Besuch

In diesem Szenario wird die Exposition durch ELF-MF zum einen wie in Szenario 1 anhand des Abstands des Wohngebäudes zu einer Hochspannungsleitung geschätzt. Zudem erfolgt eine vor-Ort-Messung durch eine geschulte Person. Diese verwendet ein Messgerät mit Möglichkeit zur frequenzspezifischen Auswertung. Zum einen werden punktuelle Messungen an verschiedenen Punkten im Wohnbereich durchgeführt. Zum anderen wird wie in Szenario 2 eine Langzeitmessung im Schlafrum des erkrankten Kindes durchgeführt.

Szenario 3 besitzt zunächst alle Vorteile von Szenario 2. Als weiterer Vorteil von Szenario 3 besteht die Möglichkeit, auch lokal erhöhte Expositionen zu finden, die etwa durch defekte Verkabelung entstehen können. Zudem ermöglicht der vor-Ort-Besuch die Kombination einer ELF-MF Messung mit der Erfassung anderer Expositionen, etwa Radon oder Pestiziden. Weiterhin können durch eine geschulte Person

Besonderheiten der Wohnsituation sowie der umliegenden Gegend besser erfasst werden als durch die Familie des erkrankten Kindes selbst. Validierende Messungen der Entfernung zu einer nahegelegenen Hochspannungsleitung, einer Bahntrasse oder einem Umspannwerk sind ebenfalls möglich.

Ein Nachteil von Szenario 3 ist die fehlende Möglichkeit, bei Umzügen Messungen an früheren Wohnadressen der Familien durchführen zu können. Die gewonnenen Messergebnisse sind dann nicht, oder nur eingeschränkt aussagekräftig für die Exposition vor der Diagnose. Diese Einschränkung macht es voraussichtlich notwendig, das Höchstalter des erkrankten Kindes bei Einschluss in CLERF-Pilot auf ca. 6 Jahre zu reduzieren, um weniger Umzüge berücksichtigen zu müssen.

Ein weiterer Nachteil ist der gegenüber Szenario 2 deutlich höhere Aufwand, sowohl auf Seiten des Messinstituts, als auch auf Seiten der Familien. Auf Seiten des Messinstituts sind die entstehenden Kosten weit höher als in Szenario 2, da der Besuch einzelner Familien zeitintensiv und mit hohen Reisekosten verbunden ist. Dadurch ist einerseits die Skalierbarkeit auf viele Teilnehmer einer Hauptstudie schlechter als in Szenario 2. Andererseits besteht ein gegenüber Szenario 2 nochmals höheres Risiko für Bias durch Selektionseffekte bei der Bereitschaft zur Teilnahme. Der hohe Aufwand auf Seiten des Messinstituts setzt voraus, dass die Messung nur in Familien durchgeführt werden kann, bei der Screening-Fragen zur Exposition im Fragebogen auf eine hohe Exposition hindeuten.

Szenario 4: Zusätzliche mobile persönliche Messungen

In diesem Szenario werden Messungen in den Wohnräumen ergänzt durch Messungen mit Hilfe eines mobilen Geräts, das vom erkrankten Kind in verschiedenen Alltagssituationen getragen wird und dabei Messwerte aufzeichnet.

Dieses Szenario wird verworfen, weil davon auszugehen ist, dass sich das Verhalten erkrankter Kinder systematisch von ihrem Verhalten vor der Diagnose unterscheidet. Dies ist zum einen aufgrund des anderen Lebensalters der Fall, aber auch weil Erkrankung und Therapie mit bestimmten Verhaltensweisen gesunder Kinder nicht verträglich sind und ihrerseits andere Verhaltensweisen im Alltag nach sich ziehen. Die Exposition außerhalb der Wohnräume nach Diagnose und unter Therapie kann daher nicht als diagnostisch für die relevante Exposition vor der Diagnose herangezogen werden.

Ein zusätzlicher Nachteil dieses Szenarios ist ein verglichen mit Szenario 3 nochmals höherer Aufwand auf Seiten des Messinstituts. Weiterhin ist auf Seiten der Familie des erkrankten Kindes der Aufwand höher, so dass mit einem stärkeren Selektionseffekt und damit einem höheren Bias-Risiko zu rechnen ist.

Gesamtbewertung

Für CLERF-Pilot werden für alle Teilnehmer die Distanzen entsprechend Szenario 1 bestimmt. Für vor-Ort-Messungen sollen sowohl Szenario 2 als auch Szenario 3 praktisch jeweils an der Hälfte der Teilnehmer mit entsprechender Einwilligung geprüft werden. Für eine CLERF Hauptstudie ist abhängig von den Erfahrungen in CLERF-Pilot zu prüfen, ob ausschließlich Szenario 1 aufgrund der besseren Skalierbarkeit eingesetzt wird. Dies gilt insbesondere, wenn die in CLERF-Pilot festgestellte Prävalenz hoch exponierter Kinder unter den jetzigen Annahmen liegt.

5.3.3 Erfassung von weiteren genetischen Risikofaktoren

Nach Auskunft von Prof. Dr. Stanulla (Koordinator Begleitforschung der ALL-BFM Studiengruppe) geht die Analyse von somatischen Mutationen sowie der Genexpression bei Patienten in der ALL-BFM Studie über den in Abschn. 5.3.1 dargestellten Standard weit hinaus. Der wissenschaftliche Stand zur individualisierten Anpassung des Therapiekonzepts in Abhängigkeit von der molekulargenetischen Charakterisierung der B-Zell ALL Patienten entwickelt sich ständig weiter. Aus diesem Grund wird der Umfang der im Rahmen der ALL-BFM Studie erhobenen Daten zur Genetik laufend aktualisiert und erweitert. Da diese Daten voraussichtlich auch im Rahmen von CLERF-Pilot genutzt werden können, erscheint es nicht erforderlich, CLERF-Pilot spezifische Anforderungen an zusätzliche Analysen von somatischen Mutationen und Genexpression zu stellen.

Eine Ausnahme bildet die molekulargenetische Diagnostik der Keimbahn, die absehbar nicht Teil der Datenerhebung der ALL-BFM ist. Die Integration einer molekulargenetischen Keimbahndiagnostik der in ALL-BFM neu eingeschlossenen Patienten im Kontext von CLERF-Pilot ist hinsichtlich der Logistik und Datenverarbeitung grundsätzlich möglich. Dadurch würden jedoch zum einen zusätzliche Kosten entstehen. Zum anderen beinhaltet eine Diagnostik der Keimbahn weitergehende ethische Aspekte, die im Datenschutzkonzept, im Studienprotokoll sowie im Ethikantrag explizit zu berücksichtigen wären. Zusätzlich ist zu bedenken, dass die im Rahmen der ALL-BFM Studie routinemäßig erhobene genetische Charakterisierung bereits im Protokoll der ALL-BFM verankert sind. Zusätzliche Analysen wie die Keimbahndiagnostik müssen mittels eines Amendements zum Protokoll aufgenommen werden.

5.3.4 Erweiterte Fallzahlplanung

Anzahl Patienten in ALL-BFM und CoALL Studien

Im Rahmen der ALL-BFM-Studie werden jährlich etwa 400 pädiatrische ALL-Patienten in die Studie aufgenommen, mit einer jährlichen Fluktuation und einem steigenden Trend zu 440 Patienten. In der internationalen Gruppe der AIEOP-BFM ALL 2017 verzeichnet Deutschland die meisten neuen Patienten pro Jahr, während Italien das zweitgrößte Studienzentrum ist, das etwa 380 pädiatrische ALL-Patienten pro Jahr aufnimmt. CoALL rekrutiert in Deutschland etwa 70 pädiatrische ALL-Patienten pro Jahr. Insgesamt ist also mit etwa 470 Patienten zu rechnen, die in die Studie pro Jahr eingeschlossen werden könnten.

Auf der Grundlage des 95%-Poisson-Konfidenzintervalls kann die Anzahl aller Patienten, die pro Jahr in die deutsche ALL-BFM-Studie und die CoALL-Studie aufgenommen werden, mit einer Genauigkeit von etwa +/- 45 Patienten geschätzt werden.

Fragebogen

Auf der Grundlage von ad-hoc Experteneinschätzungen der deutschen CoALL- und ALL-BFM-Studienzentren gehen wir von einer Teilnahmequote von ca. 70% für eine fragebogenbasierte retrospektive Expositionsabschätzung aus, wobei wir eine Spanne von 50% bis 80% berücksichtigen (**Abbildung 4**).

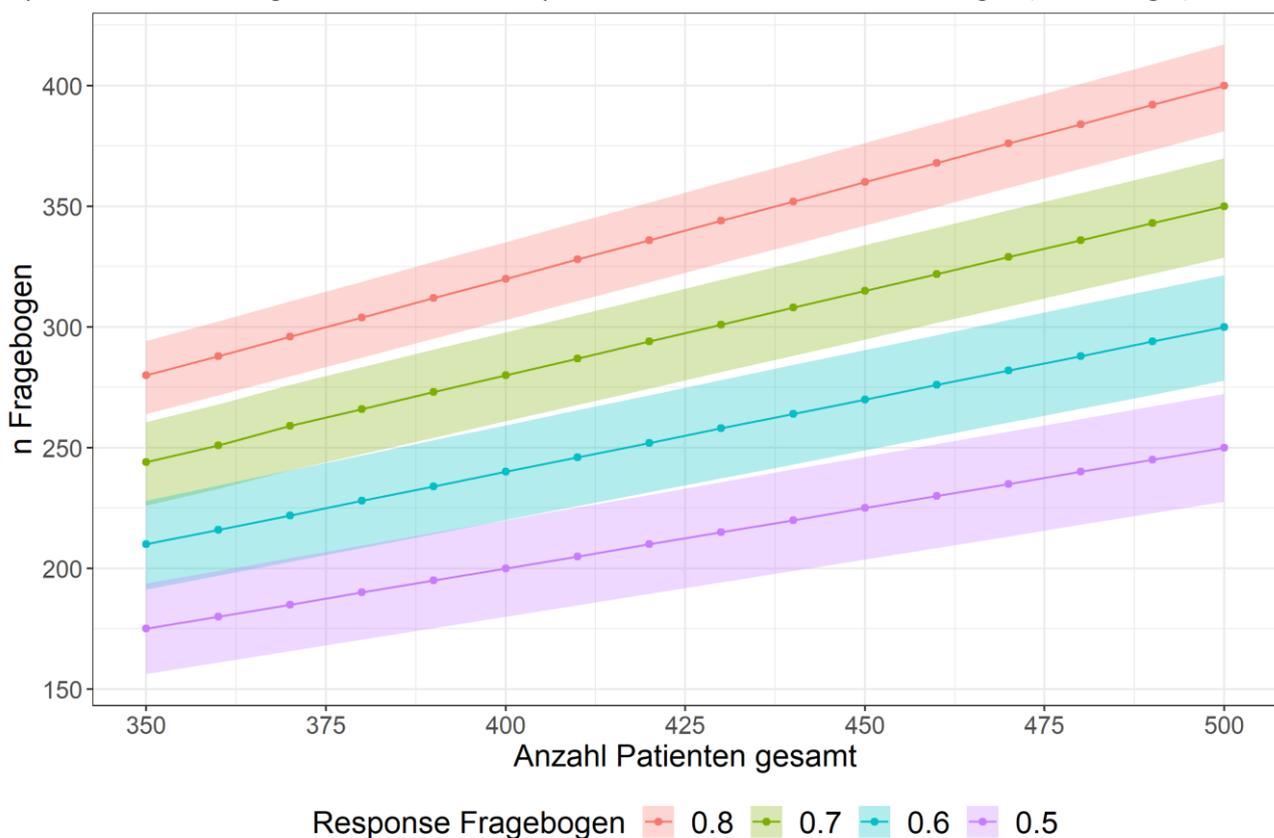


Abbildung 4: Anzahl Fragebogenteilnehmer nach Teilnahmequote mit 95% Konfidenzintervall

Die Berechnungen des Stichprobenumfangs basieren auf dem Szenario, dass CLERF-Pilot über ein Kalenderjahr hinweg Patienten rekrutiert, wobei sowohl ALL-BFM Deutschland als auch CoALL Deutschland mit einer 70-prozentigen Teilnahmequote an der fragebogenbasierten retrospektiven Expositionsabschätzung teilnehmen. Dies entspricht etwa 330 Patienten pro Jahr (plausible Spanne etwa 310 bis 350).

Auf der Grundlage des 95% binomialen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls kann die Teilnahmequote für die fragebogenbasierte Expositionserhebung mit einer Genauigkeit von etwa +/- 4,5 Prozentpunkten in einem Bereich von 0,4 bis 0,8 der tatsächlichen Teilnehmerate geschätzt werden, was etwa +/- 20 Patienten pro Jahr entspricht.

Expositionsmessung vor Ort

Basierend auf ad-hoc Experteneinschätzungen gehen wir unter den Teilnehmern der Fragebogenerhebung von einer Teilnahmequote von 35% für die Expositionsmessung vor Ort aus und betrachten eine Spanne von 20% bis 40% (**Abbildung 5**).

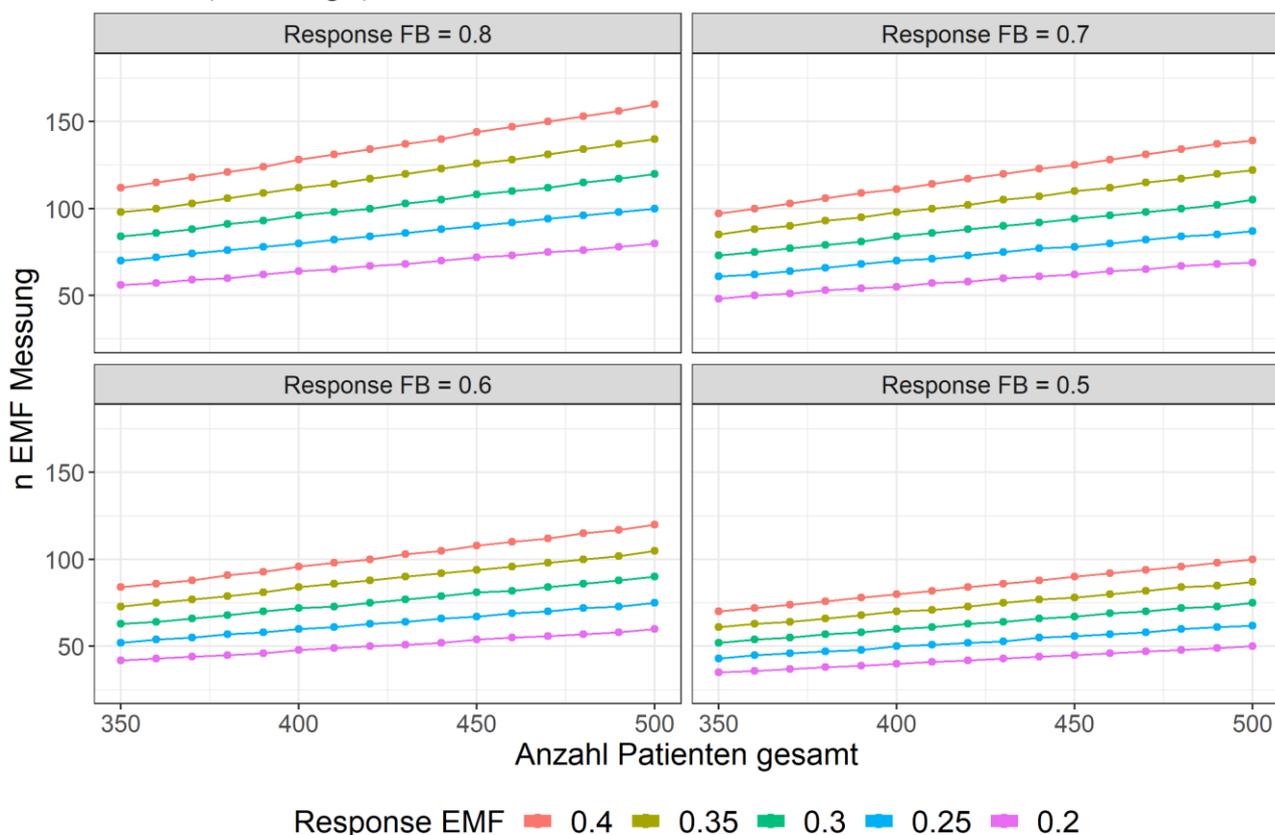


Abbildung 5: Anzahl EMF Messungen nach Teilnahmebereitschaft für den Fragebogen sowie für die vor-Ort-Messung

Für vor-Ort-Messungen erwarten wir etwa 115 verfügbare Patienten pro Jahr (plausible Spanne etwa 100 bis 135). Würde man die Zahl der Patienten mit vor-Ort-Messungen auf Patienten mit hoher angenommener ELF-MF-Exposition beschränken, würde sich diese Zahl auf weniger als 5 Patienten pro Jahr reduzieren.

Auf der Grundlage des 95% binomialen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls kann die Teilnahmequote für die vor-Ort-Messung mit einer Genauigkeit von etwa +/- 5 Prozentpunkten in einem Bereich von 0,2 bis 0,4 der tatsächlichen Teilnahmequote geschätzt werden, was etwa +/- 25 Patienten pro Jahr entspricht.

Prävalenz von Umweltrisikofaktoren

Ein Zweck des CLERF-Pilotprojekts besteht darin, die Gesamtprävalenz von Umweltrisikofaktoren bei pädiatrischen B-Zell ALL-Patienten zu schätzen. Ausgehend von der Annahme einer gleichen Prävalenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erwarten wir eine Exposition durch niedrige Dosen ionisierender Strahlung (<100 mSv effektive Dosis) von 4% (dies entspricht etwa 13 CLERF-Pilotteilnehmern) (**Abbildung**

6) und eine Exposition durch hohe Dosen von ELF-MF ($>0,4 \mu\text{T}$) bei 2% der Patienten (dies entspricht etwa 7 CLERF-Pilotteilnehmern) (**Abbildung 7**).

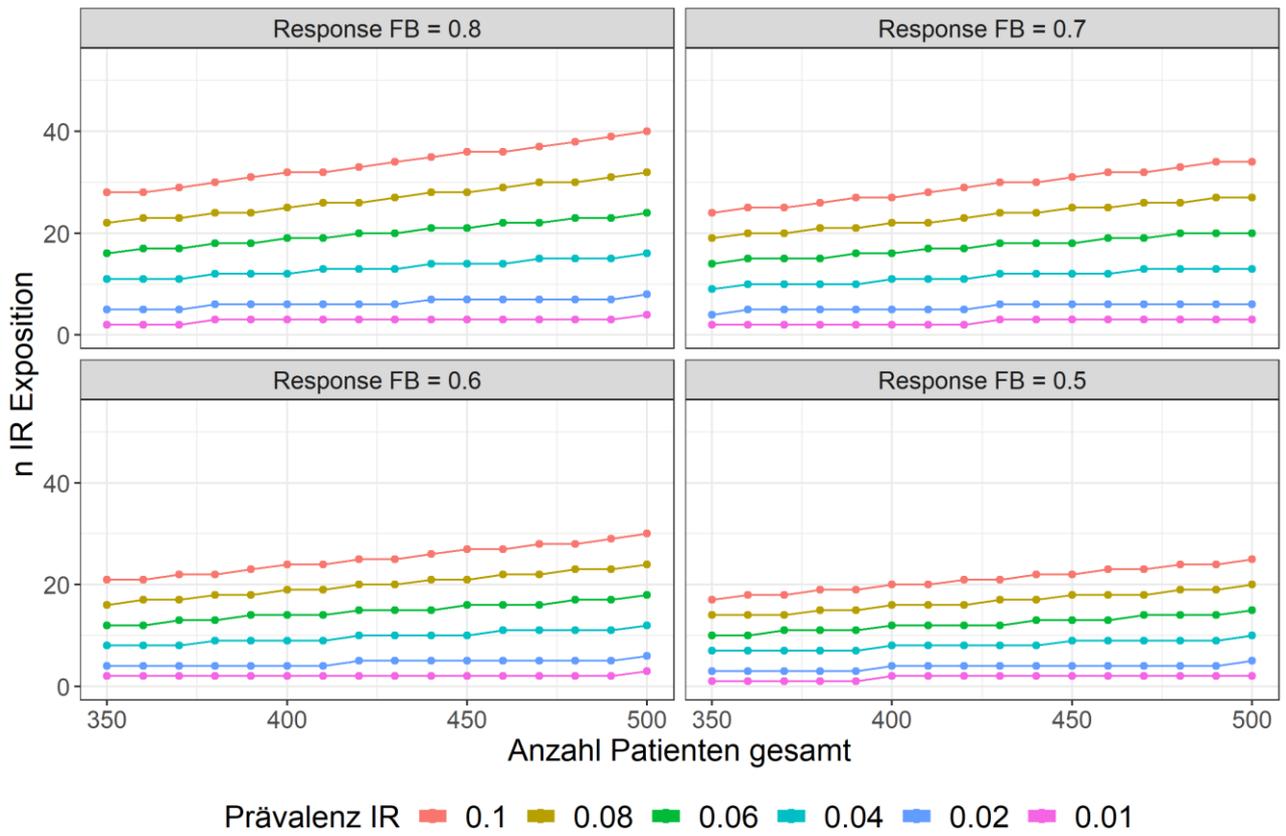


Abbildung 6: Anzahl an Patienten nach Prävalenz hoher Exposition durch ionisierende Strahlung und Teilnahmebereitschaft

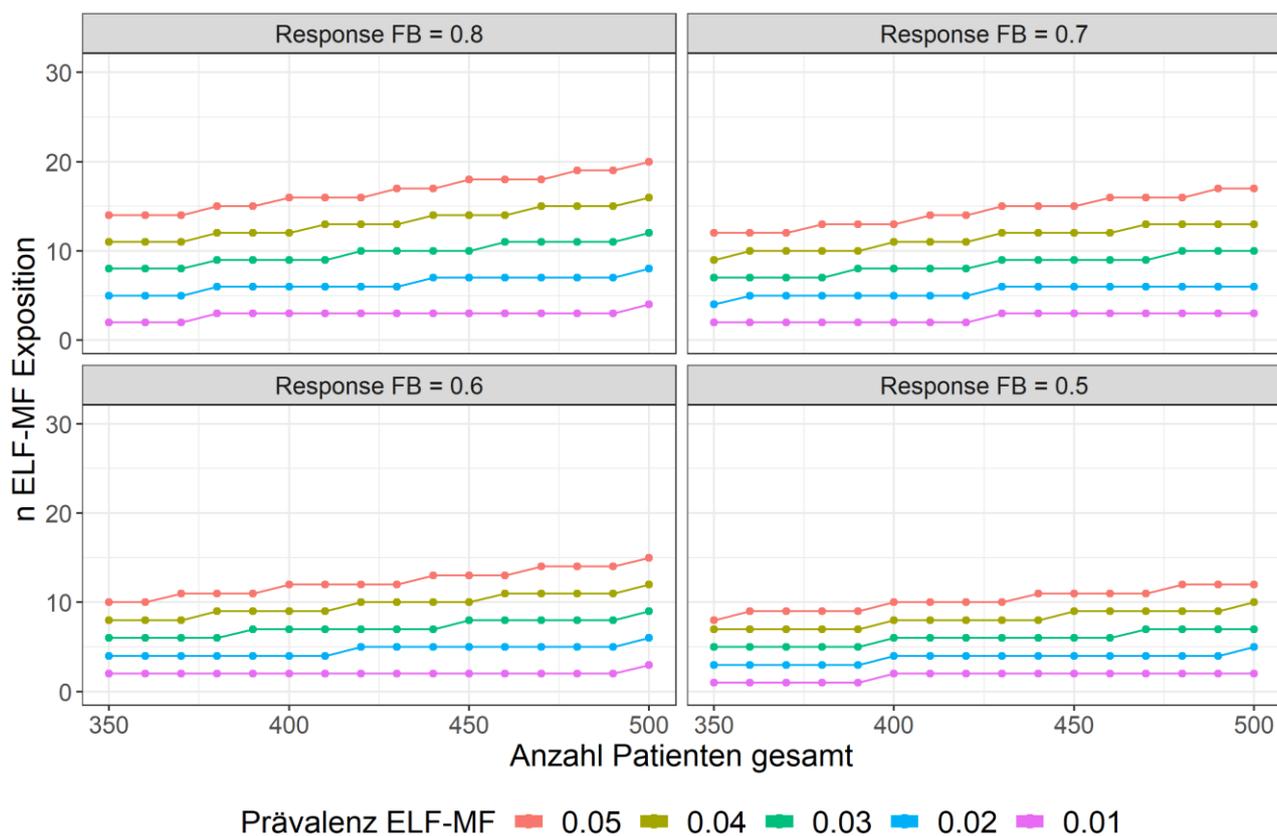


Abbildung 7: Anzahl an Patienten nach Prävalenz hoher Exposition durch ELF-MF und Teilnahmebereitschaft

Auf der Grundlage des 95% binomialen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls kann die Prävalenz der Exposition durch ionisierende Strahlung mit einer Genauigkeit von etwa +/- 1,2 bis 3,4 Prozentpunkten in einem Bereich von 0,01 bis 0,1 der wahren Prävalenz geschätzt werden, was etwa +/- 6 bis 16 Patienten entspricht.

Auf der Grundlage des 95% binomialen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls kann die Prävalenz der Exposition durch hohe Dosen ELF-MF mit einer Genauigkeit von etwa +/- 1 bis 2,5 Prozentpunkten in einem Bereich von 0,01 bis 0,05 der wahren Prävalenz geschätzt werden, was etwa +/- 6 bis 12 Patienten entspricht.

Differentielle Exposition in Gruppen genetischer Subtypen

Die beiden häufigsten genetischen Subtypen der B-Zell-ALL sind TEL/AML1 (ETV6-RUNX1) mit einem Anteil von etwa 28% und hohe Hyperdiploidie mit einem Anteil von etwa 32% unter den B-Zell-ALL-Patienten. Für die differentielle Assoziation von TEL/AML1 mit ionisierender Strahlenbelastung beträgt die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 2 bei 330 teilnehmenden Patienten etwa 21%, die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 4,4 etwa 70%. Um eine Power von 70% bei einem Odds Ratio von 2 zu erreichen, wären etwa 1.500 teilnehmende Patienten erforderlich (**Abbildung 8**).

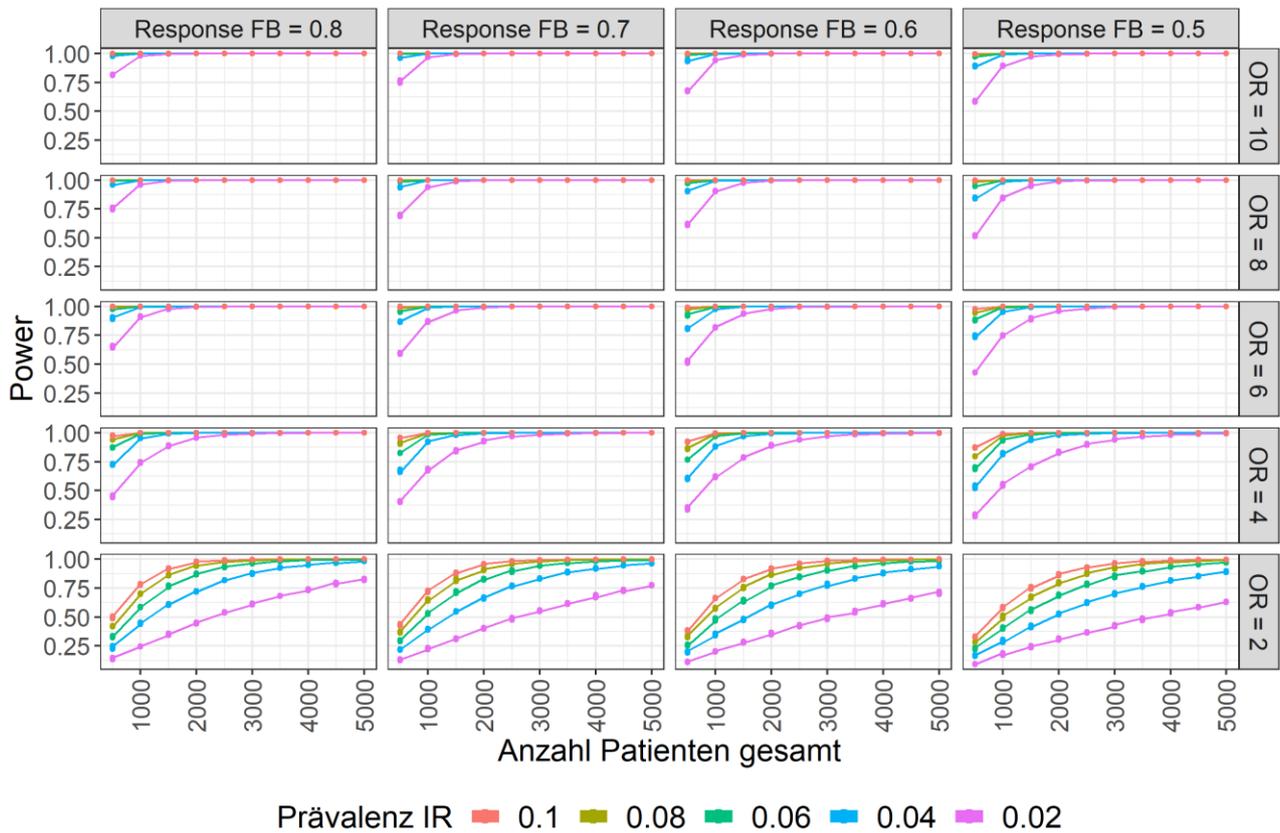


Abbildung 8: Power für den Nachweis einer differentiellen Assoziation von TEL/AML1 mit ionisierender Strahlenbelastung nach Prävalenz der Exposition durch ionisierende Strahlung, Teilnahmebereitschaft und Stärke des Zusammenhangs

Für die differentielle Assoziation von TEL/AML1 mit ELF-MF-Exposition beträgt die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 2 bei 330 teilnehmenden Patienten etwa 14%, die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 9 etwa 70%. Um eine Power von 70% bei einem Odds Ratio von 2 zu erreichen, wären etwa 3.000 teilnehmende Patienten erforderlich (**Abbildung 9**).

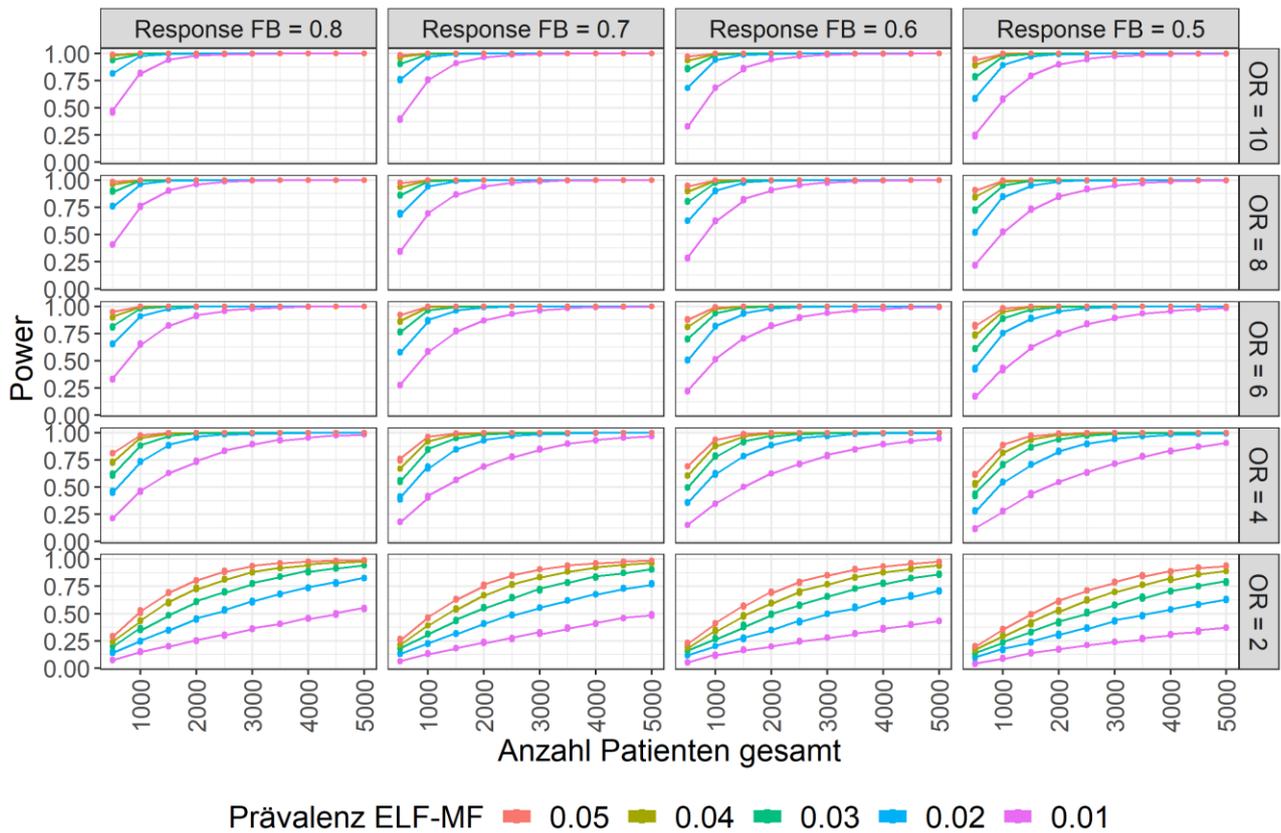


Abbildung 9: Power für den Nachweis einer differentiellen Assoziation von TEL/AML1 mit ELF-MF nach Prävalenz der Exposition durch ELF-MF, Teilnahmebereitschaft und Stärke des Zusammenhangs

Für die differentielle Assoziation von hoher Hyperdiploidie mit diesen beiden Umweltexpositionen sind die Stichprobengrößen und die berechnete statistische Power ähnlich (**Abbildung 10**), (**Abbildung 11**).

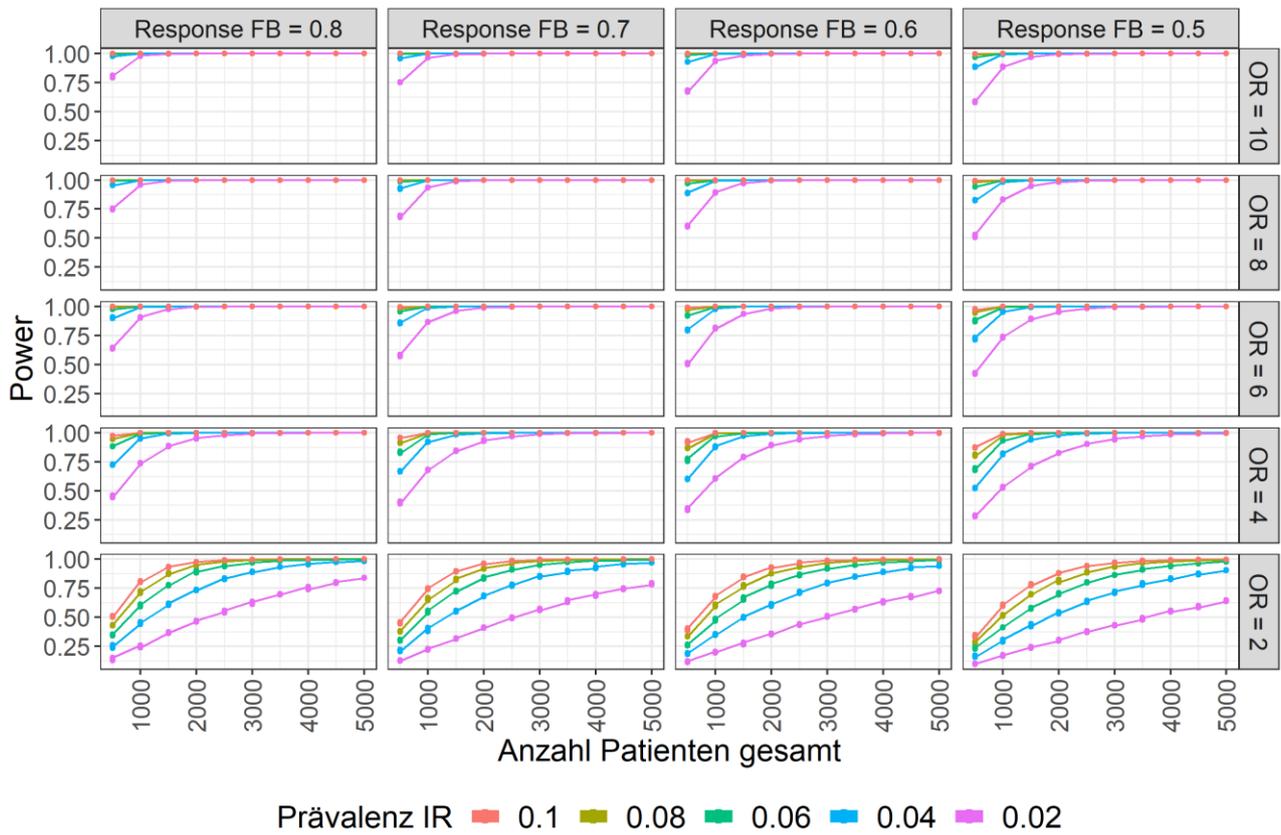


Abbildung 10: Power für den Nachweis einer differentiellen Assoziation von hoher Hyperdiploidie mit ionisierender Strahlenbelastung nach Prävalenz der Exposition durch ionisierende Strahlung, Teilnahmebereitschaft und Stärke des Zusammenhangs

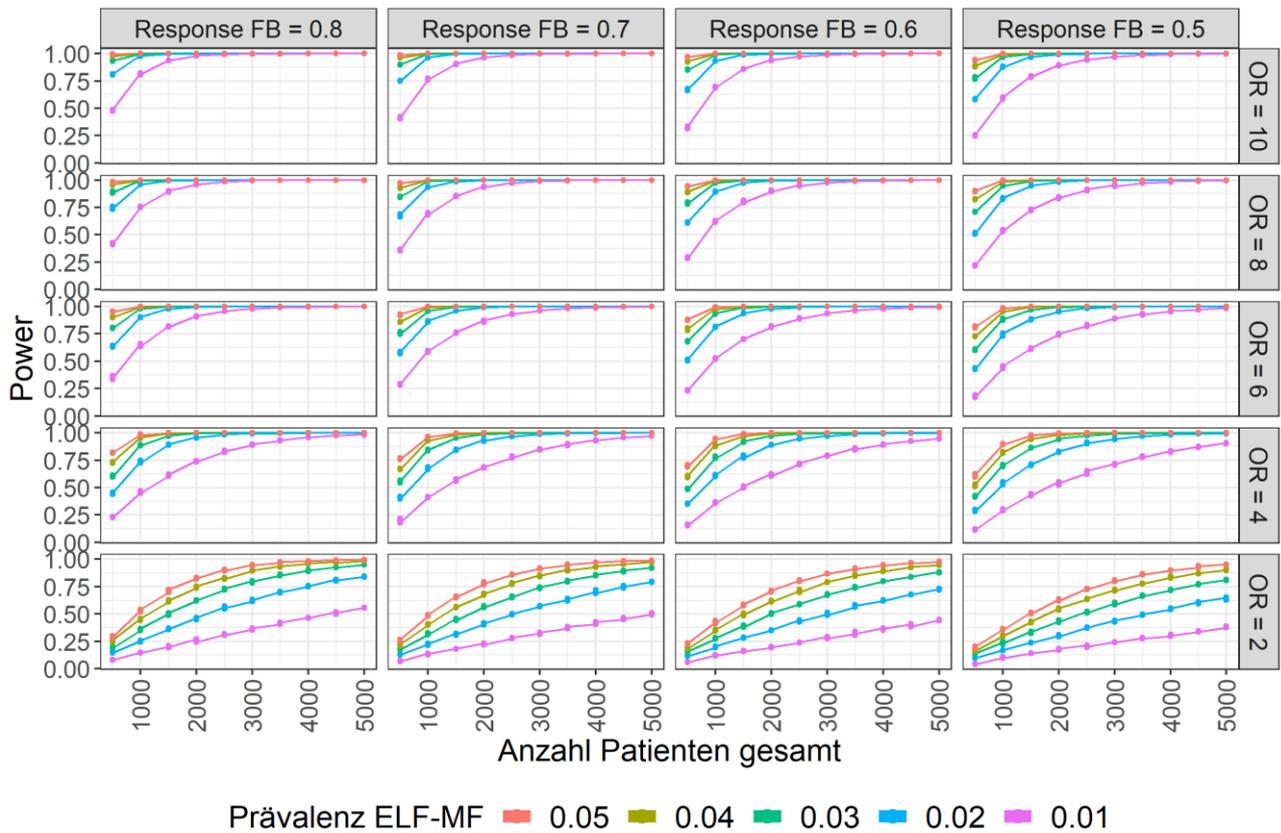


Abbildung 11: Power für den Nachweis einer differentiellen Assoziation von hoher Hyperdiploidie mit ELF-MF nach Prävalenz der Exposition durch ELF-MF, Teilnahmebereitschaft und Stärke des Zusammenhangs

Für die differentielle Assoziation von IKZF1+ mit ionisierender Strahlenexposition beträgt die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 2 bei 330 teilnehmenden Patienten etwa 13%, die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 7 etwa 70%. Um eine Power von 70% mit einem Odds Ratio von 2 zu erreichen, wären etwa 3.800 teilnehmende Patienten erforderlich (Abbildung 12).

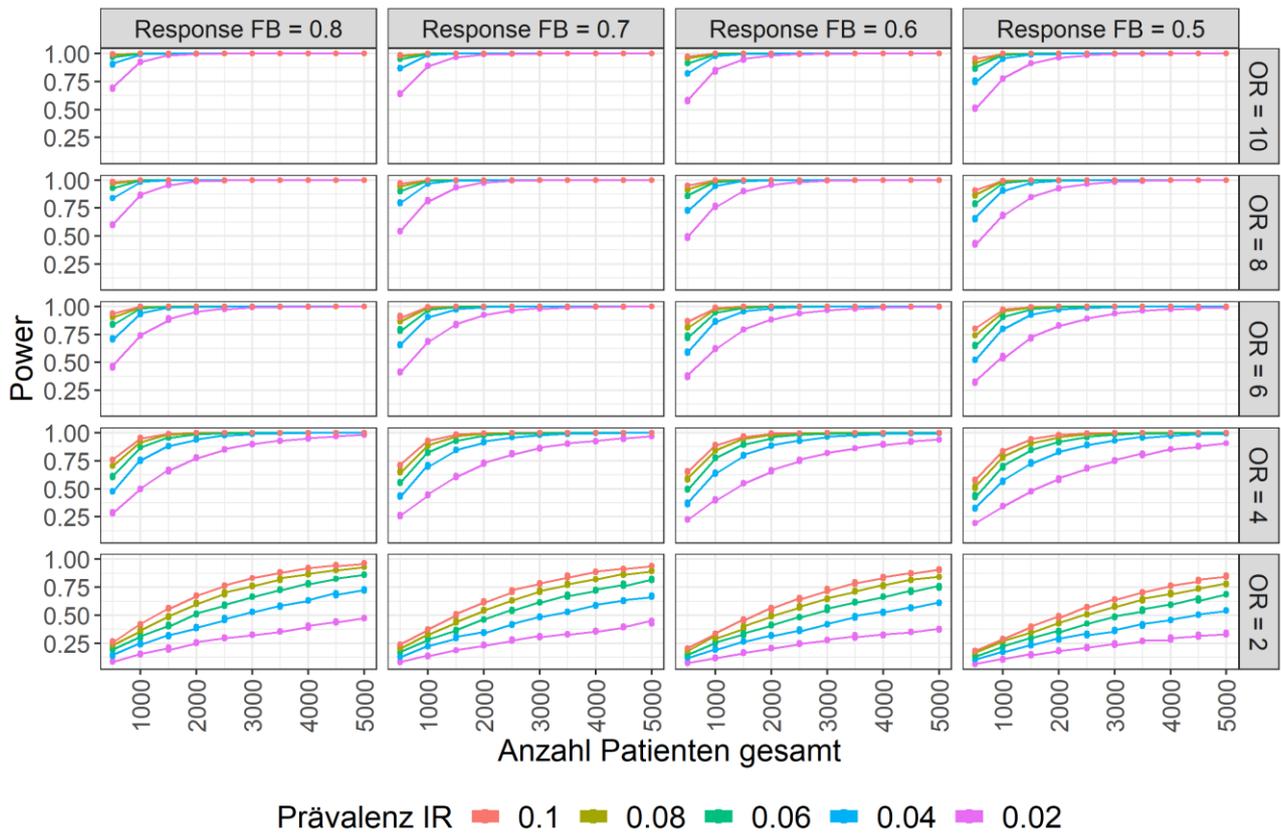


Abbildung 12: Power für den Nachweis einer differentiellen Assoziation von IKZF1+ mit ionisierender Strahlenbelastung nach Prävalenz der Exposition durch ionisierende Strahlung, Teilnahmebereitschaft und Stärke des Zusammenhangs

Für die differentielle Assoziation von IKZF1+ mit ELF-MF-Exposition beträgt die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 2 bei 330 teilnehmenden Patienten etwa 8%, die Power zum Nachweis eines Odds Ratio von 12 etwa 70%. Um eine Power von 70% bei einem Odds Ratio von 2 zu erreichen, wären etwa 7.500 teilnehmende Patienten erforderlich (Abbildung 13).

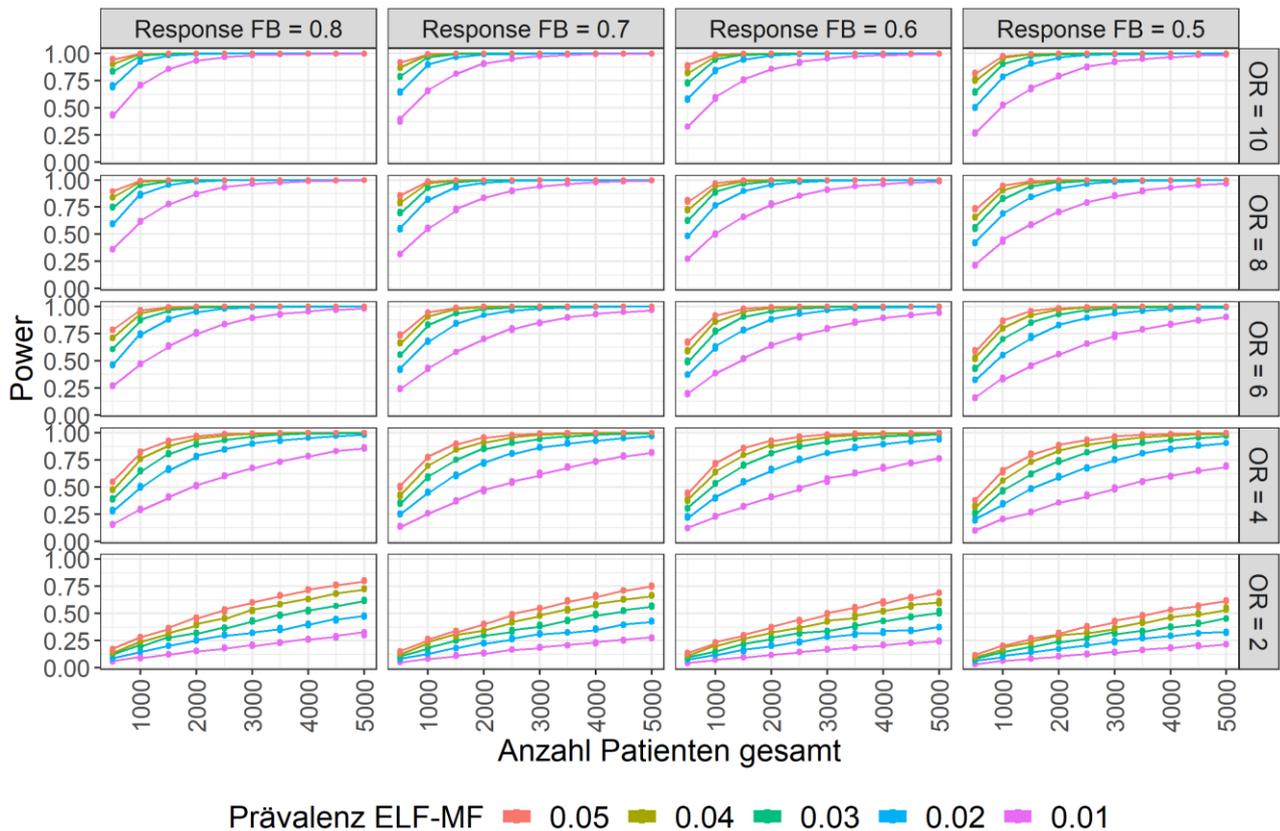


Abbildung 13: Power für den Nachweis einer differentiellen Assoziation von IKZF1+ mit ELF-MF nach Prävalenz der Exposition durch ELF-MF, Teilnahmebereitschaft und Stärke des Zusammenhangs

Die Berechnungen des Stichprobenumfangs für verschiedene Szenarien verdeutlichen, dass eine endgültige Studie, die nur deutsche Patienten berücksichtigt, Patienten über einen Zeitraum von mehreren Jahren rekrutieren müsste, um eine ausreichende Power für den Nachweis unterschiedlicher Expositionsmuster in genetischen Untergruppen zu erreichen.

5.3.5 Zeit- und Kostenplan

Zur Abschätzung des zu erwartenden Zeit-, Kosten- und Personalbedarfs für eine Pilotstudie wird das in **Abschnitt 5.3.1** beschriebene Vorgehen von CLERF-Pilot zugrunde gelegt. Die Ergebnisse dieser Abschätzungen können entsprechend für eine mehrjährige Hauptstudie skaliert werden. Für die Durchführung einer Pilotstudie wie CLERF-Pilot wird eine Gesamtlaufzeit von 2,5 Jahren angenommen. Die Pilotstudie gliedert sich in folgende Arbeitsphasen:

- **12 Monate Vorbereitungs- und Planungsphase:** Erstellen des Studienprotokolls und Erstellung von Standard Operation Procedures, Verträge mit klinischer ALL-Studie/Studien, Verträge mit Messinstitut, Antrag Ethikkommission, Antrag Datenschutz, Erstellen des Fragebogens, Absprachen mit Messinstitut zur Durchführung der Messungen, Aufbau einer Studiendatenbank.
- **12 Monate Hauptphase:** Rekrutierung der Patienten/Patientinnen, Aufklärungsgespräche, Fragebogenbefragung, Expositionsmessungen, Dateneingabe
- **6 Monate Auswertungsphase:** Datenprüfung, Datenauswertung, Abschlussbericht, Publikation

Personalbedarf und Kostenkalkulation:

Entsprechend dem skizzierten Vorgehen von CLERF-Pilot gliedern sich Personalbedarf und Kosten über eine Laufzeit von 2,5 Jahren auf die drei beteiligten Einrichtungen:

- I. Ein wissenschaftliches Institut für die Koordination, Durchführung und Auswertung von CLERF-Pilot, einschließlich der Datenanalyse und Berichtlegung:
 - Wissenschaftlicher Mitarbeiter (E13/2) mit 100%-Stelle in der Vorbereitungs- und Planungsphase (12 Monate) zur Durchführung der oben beschriebenen Tätigkeiten.

- Wissenschaftlicher Mitarbeiter (E13/2) mit 25%-Stelle in der Hauptphase (12 Monate): Projektkoordination während der Hauptphase, Vorbereitung der Auswertungsprogramme.
 - Wissenschaftlicher Mitarbeiter (E13/2) mit 100%-Stelle in der Auswertungsphase (6 Monate): komplette Durchführung der oben beschriebenen Tätigkeiten in der Auswertungsphase.
 - Aus den beschriebenen Personalkosten ergibt sich eine Summe von 116.131,3 € für die Gesamtlaufzeit.
- II. Die Leitung einer bereits laufenden klinischen ALL-Studie: Aus den in die klinische ALL-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen B-Zell ALL Patientinnen und Patienten für CLERF-Pilot rekrutiert werden. In den klinischen Studien bereits erhobene Informationen zu Patientinnen- bzw. Patienteneigenschaften, insbesondere zu genetischen Faktoren, sollen CLERF-Pilot zur Verfügung gestellt werden. Die Leitung der klinischen Studie koordiniert die Fragebogenerhebung zu Umweltrisikofaktoren innerhalb von CLERF-Pilot;
- Ärztlicher Mitarbeiter (Ä1/2) mit 25%-Stelle über die Gesamtlaufzeit des Projekts: Sicherstellung eines ärztlichen Ansprechpartners und Verantwortlichen in der Studienzentrale, Mitwirkung an Erstellung von Fragebögen und Informationsmaterial für Patienten/Patientinnen und Eltern, Kommunikation zwischen Studienzentrale und Studienkliniken
 - Medizinische Dokumentarin (E10/2) mit 50% über die Gesamtlaufzeit: Aufbau der Studiendatenbank, Versand der Fragebögen, Dateneingaben, Rückfragen zu Daten, Plausibilitätskontrollen der Daten
 - Pauschale von 250 € pro rekrutiertem Fall für die Studienklinik: Aufwandsentschädigung für Durchführung der Aufklärungsgespräche und Rekrutierung. Entsprechend der in **Abschnitt 5.3.3** vorgestellten erweiterten Fallzahlplanung kann bei potentieller Teilnahme von ALL-BFM und CoALL von einem Einschluss von 330 Personen für die Fragebogenerhebung in einem Jahr ausgegangen werden. Je nach Teilnahmequote kann die Anzahl an eingeschlossenen Personen zwischen 310-350 pro Jahr liegen.
 - Aus den beschriebenen Personalkosten ergibt sich eine Summe von 51.515,4 € für den ärztlichen Mitarbeiter + 83.285,3 € für die medizinische Dokumentarin = 134.800,7 € für die Gesamtlaufzeit
 - Zu den Personalkosten kommen die Pauschalkosten pro rekrutiertem Fall: 82.500 €
- III. Ein Messinstitut für die vor-Ort-Expositionsmessungen von ELF-MF am Wohnort der B-Zell ALL-Patienten.
- Wissenschaftlicher Mitarbeiter (E13/2) mit 25%-Stelle über die Gesamtlaufzeit: Entwicklung eines Messprotokolls, Schulung von Hilfskräften für die vor-Ort Messungen, Koordination der Messungen mit der Studienzentrale und den Studienteilnehmern, Überwachung der Messungen, Auswertung der Messdaten, Post-processing der Messdaten, Aufbereitung der Messdaten, Validierung der Messdaten, Rückfragen zu Messergebnissen beantworten
 - Pauschale von 60 € pro durchgeführter vor-Ort-Messung mit versandtem Messgerät: Es entstehen Kosten für den geschützten und versicherten Versand zur Wohnadresse der Familie sowie für die Rücksendung. Entsprechend der in **Abschnitt 5.3.3** vorgestellten erweiterten Fallzahlplanung kann von 110 Personen für die vor-Ort Messungen von ELF-MF in einem Jahr ausgegangen werden, wovon 55 für **Szenario 2 (Abschnitt 5.3.2)** vorgesehen sind. Je nach Teilnahmequote kann die Anzahl an eingeschlossenen Personen zwischen 100/2 bis 135/2 pro Jahr liegen.

- Pauschale von 450 € pro durchgeführte vor-Ort-Messung mit geschulter Person: Messung durch eine angelernte (studentische) Hilfskraft. Kosten Anreise (Zug) + Anreise (Mietwagen) + Übernachtung + Rückreise + Honorar Hilfskraft. Entsprechend der in **Abschnitt 5.3.3** vorgestellten erweiterten Fallzahlplanung kann von 110 Personen für die vor-Ort Messungen von ELF-MF in einem Jahr ausgegangen werden, wovon 55 für **Szenario 3 (Abschnitt 5.3.2)** vorgesehen sind. Je nach Teilnahmequote kann die Anzahl an eingeschlossenen Personen zwischen 100/2 bis 135/2 pro Jahr liegen.
- Aus den beschriebenen Personalkosten ergibt sich eine Summe von 48.388 € für die Gesamtlaufzeit.
- Zu den Personalkosten kommen die Pauschalkosten pro vor-Ort Messung: 28.050 €

Neben den Kosten für die beteiligten Einrichtungen werden Reisekosten für ein Kick-off Meeting und 2 Projekttreffen kalkuliert. An den Treffen nehmen je 2 Vertreter jeder beteiligten Einrichtung teil. Grundlage sind die Kosten für eine An-und Abreise mit der Bahn und 2 Übernachtungen vor Ort. Daraus ergeben sich Kosten von insgesamt 9.000 €. Darüber hinaus werden 8.000 € als zusätzliche Reisemittel für punktuelle Site-Visits während der Feldphase durch das wissenschaftliche Institut, welches die Koordination innehat, geplant. Diese Reisemittel dienen auch der Verwendung für Reisekosten zur Vorstellung der Ergebnisse gegenüber dem Auftraggeber, auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen sowie auf Workshops. Darüber hinaus sind Mittel für eine Open-Access-Veröffentlichung mit 2.500 € einzuplanen.

Die **Gesamtkosten** für eine Pilotstudie würden sich entsprechend den oben aufgeführten Annahmen auf insgesamt 429.370 € belaufen.

5.4 Arbeitspaket 4: Erarbeitung von Empfehlungen für die Durchführung der Pilotstudie und der interdisziplinären Hauptstudie

Basierend auf den Befunden der vorausgegangenen APs kommen wir in **AP4** zu folgenden Empfehlungen hinsichtlich der Durchführung einer Pilotstudie und einer potentiellen Hauptstudie zu einer interdisziplinären Untersuchung von einem Zusammenhang zwischen Umwelt-, genetischen Faktoren und B-Zell ALL bei Kindern.

5.4.1 Klinische ALL-Studien bei Kindern in Deutschland

Im Rahmen der Recherche nach geeigneten klinischen ALL-Studien bei Kindern in Deutschland als Basis für eine interdisziplinäre Studie (**AP1**) könnten wir zwei relevante Studiengruppen identifizieren:

- Die ALL-BFM-Studiengruppe, die vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel koordiniert wird;
- die CoALL-Studie, die vom UKE Hamburg koordiniert wird.

Die BFM-Studiengruppe schließt deutschlandweit ca. 85% aller Fälle pädiatrischer Leukämie im Rahmen einer klinischen Studie ein. Die verbleibenden 15% werden durch die CoALL-Studie rekrutiert. Beide Studiengruppen haben im Kontext der in **AP2** durchgeführten Web-Meetings und den anschließenden standardisierten Fragebögen ein grundsätzliches Interesse an einer Kooperation in einer potentiellen Pilotstudie signalisiert. Entsprechend den Auskünften in den standardisierten Fragebögen (**Anlage 01&02**) hinsichtlich den Charakteristika der klinischen Studien eignen sich beide Studiengruppen für eine Pilotstudie. Beide Studien erheben die notwendigen Informationen, und Daten. Beide Studiengruppen können eine zusätzliche Fragebogenbefragung sowie eine mögliche vor-Ort-Messung von ELF-MF integrieren.

Für die ALL-BFM-Studiengruppe als weit größerer von beiden Studien wurde eine schriftliche formale „Absichtserklärung“ des Begleitforschungskomitees zur Zusammenarbeit eingeholt (s. **Abschnitt 4.2.1** sowie **Anlagen 03, 04, 05, 06, 07**).

Empfehlung

Wir halten die CLERF-Pilotstudie (**Abschnitt 5.3.1**) für machbar und empfehlen für die Durchführung eine Kooperation mit der ALL-BFM-Studiengruppe. Die Nutzung der Infrastruktur der ALL-BFM Studie bewerten wir für die grundsätzliche Machbarkeit und für die praktische Durchführung von CLERF-Pilot als wesentlich. Die ALL-BFM-Studienzentrale muss in die Planung von CLERF-Pilot eng eingebunden werden. Da eine zusätzliche Rekrutierung durch die CoALL-Studienzentrale aufgrund des notwendigen Personalbedarfs die Fixkosten deutlich erhöhen würde, ohne viele zusätzliche Patienten einschließen zu können, empfehlen für den CLERF-Piloten die Konzentration auf die ALL-BFM-Studiengruppe. Erkenntnisse zu Rekrutierung, Teilnahmebereitschaft, Fragebogenbefragungen, vor-Ort Expositionsmessungen und allen weiteren gewonnenen Informationen sind voraussichtlich auch auf die CoALL-Studie übertragbar. Für eine spätere Hauptstudie empfehlen wir zur Steigerung der Fallzahl und Abdeckung aller potentiellen Fälle in Deutschland die zusätzliche Einbindung der CoALL-Studie.

5.4.2 Studiendesign

In **Abschnitt 5.3.1** wurde das Studiendesign für eine Pilotstudie (CLERF-Pilot) skizziert. Dieses Design eignet sich, um die Fragestellung des Forschungsauftrags dieser Machbarkeitsstudie hinsichtlich einer differentiellen Exposition von genetischen Subtypen wie TEL/AML1 (ETV6-RUNX1) oder hohe Hyperdiploidie und Umweltrisikofaktoren wie die Exposition durch ELF-MF zu analysieren. Durch das vorgestellte Design könnten in einer vergleichsweise kurzen Zeit wie beispielsweise einem Erhebungszeitraum von einem Jahr sowohl Fälle rekrutiert als auch parallel dazu Fragebögen zur retrospektiven Expositionserfassung verschickt und vor-Ort-Messung durchgeführt werden. Ein alternatives Design, wie etwa eine Fall-Kontroll-Studie, würde zusätzlich die Ziehung von geeigneten Kontrollen aus der Bevölkerung notwendig machen. Der Vorteil einer Fall-Kontroll-Studie wäre, dass als zusätzliche

Fragestellung das expositionsabhängige Erkrankungsrisiko untersucht werden könnte. Ein Nachteil eines Fall-Kontroll-Designs wären die deutlich höheren Kosten für die Durchführung der Studie. Als weitere Limitierung und Schwierigkeit einer Fall-Kontroll-Studie ist die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl an Kontrollpersonen für sowohl die Fragebogenerhebung als auch die vor-Ort-Expositionsbestimmung zu nennen. Wir bewerten die Teilnahmebereitschaft bei gesunden Kontrollen als deutlich geringer im Vergleich zu den von Krebs betroffenen Familien. Neben höheren Kosten und der geringeren Teilnahmebereitschaft bei Kontrollen könnten ebenfalls ethische und datenschutzrechtliche Aspekte relevant werden. Für die vorgestellte Pilotstudie CLERF-Pilot konnten wir vorläufige positive Bewertungen durch den Datenschutzbeauftragten und die Ethik-Kommission einholen. Beide Einrichtungen stimmen einer grundsätzlichen Durchführung einer solchen Pilotstudie mit dem avisierten Design zu. Für eine Fall-Kontroll-Studie decken die aktuellen Voten die datenschutzrechtlichen und ethischen Aspekte nicht vollständig ab. Entsprechend müssten aufgrund der Einbeziehung von gesunden Kontrollen erweiterte Voten eingeholt werden. Ein weiteres alternatives Design einer epidemiologischen Studie wäre die Kohortenstudie. Allerdings würde eine Kohortenstudie mit prospektivem Design aufgrund der niedrigen Inzidenz von B-Zell ALL in der Bevölkerung eine sehr lange Studienlaufzeit mit deutlich höheren Kosten im Vergleich zu der für CLERF-Pilot skizzierten Design als auch einer Fall-Kontroll-Studie implizieren. Ebenfalls wäre erst nach sehr vielen Jahren der Durchführung mit ersten Ergebnissen zurechnen. Aus diesem Grund schließen wir die Kohortenstudie als potentiellen Studientyp aus.

Empfehlung

Für die Durchführung einer Pilotstudie und entsprechender Hauptstudie empfehlen wir die Wahl eines wie für CLERF-Pilot skizzierten Studiendesigns, solange die primäre Forschungsfrage und Interesse die Untersuchung einer differentiellen Exposition von genetischen Subtypen wie TEL/AML1 (ETV6-RUNX1) oder hohe Hyperdiploidie und Umweltrisikofaktoren wie die Exposition durch ELF-MF ist.

5.4.3 Fragebogen- und Expositionserhebung

Der in **Abschnitt 5.3.2** skizzierte Fragebogen (**Anlage S19**) wurde basierend auf eigenen Vorarbeiten sowie etablierten Instrumenten zur Erhebung des sozioökonomischen Status (KiGGS 2022) oder zur Bestimmung der medizinischen Exposition durch ionisierende Strahlung (ZEEB & DREGER 2020) erstellt und intern validiert. Mit aktuell über 100 Fragen in der angehängten Form hat der Fragebogen einen breiten Umfang. Einerseits bietet dies die Möglichkeit, Informationen zu vielen Themenkomplexen zu gewinnen. Andererseits geht mit Zunahme des Umfangs des Fragebogens auch ein erhöhtes Risiko für ein vorzeitiges Abbrechen durch die Befragten oder das Ablehnen der Teilnahme einher. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass die Aufmerksamkeit und die Genauigkeit bei der Beantwortung der Fragen im Laufe eines langen Fragebogens abnimmt und die Qualität sowie Validität der Antworten sich mit zunehmender Länge reduziert. Auch das Thema Komplexität des Fragebogens ist zu bedenken. In der aktuellen Version wird für bestimmte Ereignisse, wie beispielsweise eine CT-Untersuchung des Kopfes, auch nach Datumsangaben gefragt. Mit zunehmender Länge und Detailliertheit des Fragebogens können die Antworten an Validität und Reliabilität einbüßen. Allgemein ist bei Fragen in Kombination mit einem Datum die Validität der Aussagen kritisch zu prüfen. In vielen Bereichen wie Impfungen oder Krankengeschichte wäre eine Verfügbarmachung der Originalunterlagen oder die Erlaubnis für den Kontakt des Kinderarztes eine Alternative, um die Datenqualität und Validität zu erhöhen. Der aktuelle Fragebogen sieht insbesondere im Bereich Wohnadresse/Wohnhistorie sowie Berufstitel/Berufshistorie vor, ein Ausgangspunkt für die Verknüpfung mit externen Daten zu sein. Für die Wohnadresse/Wohnhistorie wären dies wie in **Abschnitt 5.3.2** dargelegt beispielsweise Messungen von Luftschadstoffen oder Radon. Für Berufstitel/Berufshistorie könnte die berufliche Exposition durch ELF-MF oder Pestizide aus einer JEM geschätzt werden. Dieser Ansatz trägt zu einer höheren Validität der retrospektiven Expositionserfassung bei, da objektiv gemessene Parameter verwendet werden könnten. In **Abschnitt 5.3.2** führen wir einige JEMs auf, welche zu diesem Zweck potentiell in Frage kommen. Teil der Pilotierung sollte hier die Prüfung geeigneter JEMs sein. Die Umsetzung des Fragebogens in digitaler Form ist mit ausreichend erklärendem Begleittext sowie mit Filterfragen zur Verkürzung der Fragebogendauer zu etablieren. Zusätzlich könnte zur Erhöhung der

Datenqualität ein geführtes Interview vor-Ort in einer der Studienkliniken oder alternativ telefonisch in Betracht gezogen werden. Beides würde mit einem erhöhten personellen, zeitlichen, koordinatorischen und finanziellen Aufwand einhergehen. Es könnte aber auf diese Weise besser sichergestellt werden, dass die Fragen korrekt rezipiert und beantwortet werden.

Basierend auf den Ergebnissen unseres internationalen EMF-Workshops (**Anlage S20**) und interner Diskussionen haben wir in **Abschnitt 5.3.2** insgesamt 4 mögliche Szenarien zur Integration einer Expositionsbestimmung von ELF-MF in Rahmen einer Pilotstudie berichtet:

- Szenario 1: keine vor-Ort Messung, ausschließlich Geocode-basierte Distanzbestimmung zu Hochspannungsleitungen, Bahntrassen und Umspannwerken
- Szenario 2: vor-Ort Messung ohne persönlichen Besuch
- Szenario 3: vor-Ort Messung mit persönlichem Besuch
- Szenario 4: Zusätzliche mobile persönliche Messung

Die Darlegung der Vor- und Nachteile der einzelnen Szenarien im Vergleich zu den alternativen Szenarien erfolgte in **Abschnitt 5.3.2**.

Empfehlung

Wir empfehlen sowohl für die Pilotstudie als auch für die Hauptstudie die Verwendung eines Fragebogens, welcher etablierte Erhebungsinstrumente für verschiedene Themenkomplexe wie beispielsweise die medizinische Exposition durch ionisierende Strahlung beinhaltet. Die Pilotierung könnte verschiedene Erhebungstechniken prüfen. Von Teilnehmern selbst ausgefüllte Fragebögen könnten mit assistierter Fragebogenerhebung mittels CATI (Computer Assisted Telephone Interviewing) oder persönlicher Befragung vor-Ort in den Studienkliniken in Bezug auf Validität und Qualität der Angaben sowie des Aufwands gegenübergestellt werden. Neben den Fragebögen in Papierversion sollte die Verwendung von Online-Fragebögen pilotiert werden. Dies würde einen Vergleich der beiden Verfahren ermöglichen und wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Teilnehmerate und Validität der Angaben dieser Verfahren liefern.

Hinsichtlich der Bestimmung von ELF-MF Exposition empfehlen wir die Durchführung von Szenario 1 für alle rekrutierten Personen. Weiter empfehlen wir eine Messung von ELF-MF vor-Ort entsprechend **Szenario 2** mit Hilfe eines zugesandten Messgeräts für die Hälfte der Familien, die einer vor-Ort-Messung einwilligen. Zusätzlich sollte eine Messung von ELF-MF mit persönlichem Besuch durch einen qualifizierten Mitarbeiter eines Messinstituts (**Szenario 3**) für die Hälfte der Familien, die in eine vor-Ort-Messung einwilligen, durchgeführt werden. Für eine Hauptstudie ist abhängig von den Erfahrungen eines Piloten zu prüfen, ob aufgrund der besseren Skalierbarkeit, hohen Objektivität und Vermeidung eines Selektionsbias ausschließlich **Szenario 1** verwendet wird.

5.4.4 Weitere genetische Untersuchungen

Sowohl die ALL-BFM-Studie als auch die CoALL-Studie führen umfangreiche genetische Untersuchungen im Rahmen der Therapieplanung durch. Für die ALL-BFM-Studie haben wir eine Auflistung der molekulargenetischen und zytogenetischen Untersuchungen aufgeführt, welche entsprechend des etablierten Studienprotokolls und Vorliegen einer Einwilligung durchgeführt werden. Die Untersuchungen entsprechen laut Auskunft des Koordinators der Begleitforschung der ALL-BFM Studiengruppe dem aktuellen Stand der Forschung und umfassen eine Chromosomenanalyse, eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und eine PCR (Fusionstranskripte). Wie in **Abschnitt 5.3.1** berichtet wird routinemäßig bei allen Fällen Untersuchungsmaterial entnommen und in einer Biobank gelagert. Dieses Material würde grundsätzlich für weitere Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Empfehlung

Für eine Pilotstudie und eine mögliche Hauptstudie empfehlen wir die Verwendung der durch die klinischen Studien routinemäßig erhobenen genetischen Untersuchungen. Diese Untersuchungen sind durch das

Studienprotokoll gedeckt, sind durch bereits eingeholte Ethik- und Datenschutzvoten abgesichert und entsprechen in ihrem Umfang dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Zusätzlich würde damit vermieden, dass die Kinder und Eltern zusätzlichen Belastungen ausgesetzt werden, wenn beispielsweise eine Einholung einer Einwilligung für zusätzliche genetische Untersuchungen erfolgen müsste, welche ein zusätzliches ärztliches Aufklärungsgespräch bedarf.

Würde dennoch Interesse an weiteren Untersuchungen bestehen, wäre die Keimbahndiagnostik als Erweiterung zu den bereits routinemäßig durchgeführten Untersuchungen zu diskutieren. Da diese Untersuchung nicht im Protokoll verankert ist, müsste ihre Durchführung gut begründet sein und von einer belastbaren Hypothese ausgehen. Wir empfehlen diese Option nicht, solange es sich um eine rein explorative Untersuchung handelt. Eine Keimbahndiagnostik bringt komplexe ethischen Fragen mit entsprechend höherem Aufklärungsaufwand mit sich, bedeutet einen zusätzlichen Aufwand für Kinder und Familien, und verursacht weitere finanzielle Kosten. Gleichzeitig wäre der Informationsmehrwehrt bei unklarer oder schwacher Hypothese fraglich.

5.4.5 Fallzahl

Basierend auf den geschätzten Fallzahlen der ALL-BFM Studie sowie der CoALL Studie mit den Einschätzungen der Studienkoordinatoren zur Teilnahmequote (70%) an einer Fragebogenerhebung, könnten jährlich etwa 330 Fälle eingeschlossen werden (bei einer plausiblen Spanne von 310 bis 350 Fällen). Weitere Szenarien für variierende Teilnahmequoten befinden sich im **Abschnitt 5.3.4** zur erweiterten Fallzahlplanung.

Für eine Expositionsmessung von ELF-MF vor-Ort kann von ca. 115 Fällen pro Jahr ausgegangen werden (**Abbildung 5**). Eine Reduktion auf Personen mit hoher ELF-MF Exposition reduziert diese Zahl auf <5 Fälle pro Jahr. Vergleichbar niedrige Fallzahlen sind für die Prävalenz von niedrigen Dosen ionisierender Strahlung zu erwarten (**Abbildung 6 & 7**). Entsprechend wird für Auswertungen einer differentiellen Exposition durch Umweltfaktoren in Gruppen genetischer Subtypen eine deutlich höhere Fallzahl notwendig sein, als in einem Jahr rekrutierbar wäre. Insgesamt zeigt sich, dass für die differentielle Assoziation von TEL/AML1 mit ionisierender Strahlung und einer Power von 70% bei einem OR von 2 etwa 1.500 Fälle nötig wären (**Abbildung 8**). Damit müsste eine spätere Hauptstudie in Deutschland ca. 5 Jahre rekrutieren. Für die Aufdeckung eines Zusammenhangs von TEL/AML1 und ELF-MF bei einer Power von 70% und einem zu detektierendem OR von 2 wären 3.000 Fälle erforderlich (**Abbildung 9**), was eine Laufzeit weiter stark verlängern würde. Für die differentielle Assoziation von IKZF1+ mit ELF-MF bei einer Power von 70% und einem zu detektierendem OR von 2 wären sogar 7.500 Personen einzuschließen.

Empfehlung

Für eine Pilotierung empfehlen wir eine Rekrutierungszeit von einem Jahr bei einer zu erwartenden Fallzahl von ca. 330 für die Fragebogenerhebung und 110 für die vor-Ort Expositionsbestimmung von ELF-MF. Dieser Zeitraum wird eine ausreichende Grundlage bereitstellen, um die Teilnahmebereitschaft und Prävalenzen von Umweltrisikofaktoren zu schätzen, welche wichtige Grundlage für eine noch genauere Fallzahlplanung für eine Hauptstudie sind. In der Beschreibung eines möglichen Studiendesigns für einen Piloten (CLERF-Pilot, **Abschnitt 4.3.1 & 5.3.1**) empfehlen wir aus Effizienzgründen die Beschränkung auf die ALL-BFM-Studie. Um die fehlenden Fälle aus der CoALL-Studie auszugleichen, könnten zusätzlich zu den im Studienjahr neu an B-Zell ALL erkrankten Kinder ebenfalls solche Kinder eingeschlossen werden, die im Vorjahr erkrankt, bzw. behandelt wurden und im Studienjahr einen Nachsorgetermin haben. Für eine Hauptstudie empfehlen wir die Erweiterung auf die CoALL. Zusätzlich empfehlen wir für eine potentielle Hauptstudie die Erweiterung des Studienzeitraums auf mehrere Jahre, um ausreichend Fälle für belastbare Analysen mit einer ausreichend Power auch bei moderaten Effektstärken gewinnen zu können.

5.4.6 Zeit- und Kostenplan

Basierend auf dem in **Abschnitt 5.3.1** skizzierten Design für eine Pilotstudie und einem dafür angepassten Zeit- und Kostenplan (**Abschnitt 5.3.5**) gehen wir von einer Gesamtlaufzeit einer Pilotstudie von 2,5 Jahren aus, welche sich in die folgenden Arbeitsphasen gliedert:

- **12 Monate Vorbereitungs- und Planungsphase**
- **12 Monate Hauptphase**
- **6 Monate Auswertungsphase**

Entsprechend dem in **Abschnitt 5.3.5** dargelegtem Kostenplan belaufen sich die die **Gesamtkosten** für eine Pilotstudie auf insgesamt 429.370 €.

Überträgt man die oben aufgeführten Annahmen für eine Pilotstudie auf eine potentielle Hauptstudie ergeben sich folgende Überlegungen. Würde die Hauptstudie durch die gleichen Beteiligten wie in der Pilotstudie durchgeführt werden, dann könnte die **Vorbereitungs- und Planungsphase** zeitlich deutlich reduziert werden, da von den Vorarbeiten des Piloten profitiert werden könnte. Auch ließen sich bereits etablierte und entwickelte Instrumente bzw. Dokumente (wie beispielsweise Studienprotokoll, Anträge für Datenschutz und Ethik, Informationsschreiben Studienteilnehmer, Analyseplan) für die Hauptstudie ggf. nach Modifikation und Überarbeitung übernehmen. Die **Hauptphase** einer Hauptstudie müsste aufgrund der Fallzahlthematik (**Abschnitt 5.3.4 & 5.4.5**) deutlich erweitert werden. Hier wäre von einer mehrjährigen **Hauptphase** auszugehen, was die Kosten erheblich steigern würde. Würde bei sonst gleichbleibenden Annahmen hinsichtlich des Personalbedarfs in der **Hauptphase** die Laufzeit von 12 Monaten auf beispielsweise 60 Monate erweitert werden, würde bereits die **Hauptphase** mit Kosten von insgesamt 1.150.158,8 € einhergehen. Einsparpotential böte die Erhebung der ELF-MF Exposition entsprechend Szenario 1 (**Abschnitt 5.3.2**). Die **Auswertungsphase** würde unverändert bleiben.

Empfehlung

Wir empfehlen eine Pilotstudie entsprechend dem vorgestellten Zeit- und Kostenplan. Im Rahmen des Piloten können wesentliche Erkenntnisse hinsichtlich der Teilnahmebereitschaft und der damit verbundenen Anzahl an rekrutierbaren Fällen für eine mögliche Hauptstudie gewonnen werden. Durch eine gute Pilotierung können Kosten für eine potentielle Hauptstudie eingespart werden, da bereits entwickelte Dokumente und Instrumente hier verwendet werden könnten. Wir empfehlen eine Neubewertung der Kosten für eine mögliche Hauptstudie nach Durchführung eines Piloten um verlässlichere Aussagen über die anfallenden Kosten basierend auf den im Piloten gesammelten Erfahrungen treffen zu können.

5.4.7 Datenschutzvotum und Ethikvotum

Im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie erhielten wir sowohl hinsichtlich dem für CLERF-Pilot skizzierten Vorgehen eine positive vorläufige Bewertung durch den Landesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz (**Anlage S05**) und der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (**Anlage S07**). Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass sowohl das vorläufige Datenschutzvotum als auch das vorläufige Ethikvotum jeweils Stellungnahmen sind und keinen endgültigen Voten entsprechen, vgl. dazu die Stellungnahme der Ethik-Kommission: „Diese Stellungnahme ersetzt nicht ein Votum für die o.g. Studie, d.h. vor der Durchführung der Pilotstudie ist ein Antrag auf berufsrechtliche Beratung bei der zuständigen Ethik-Kommission einzureichen.“

Empfehlung

Für die Durchführung einer Pilotstudie und einer Hauptstudie empfehlen wir basierend auf den Vorarbeiten dieser Machbarkeitsstudie, ein Datenschutzvotum bei der verantwortlichen Datenschutzbehörde des Bundeslandes, in dem die Projektleitung für den Piloten bzw. der Hauptstudie sitzt, einzuholen. Hierfür sind neben den von uns skizzierten Dokumenten zum Datenschutzvorschlag (**Anlage S06**) die in **Abschnitt 5.2.2** aufgeführten Dokumente zu erstellen. Wir empfehlen die Beachtung der durch den Landesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz aufgeführten Anmerkungen und weisen darauf hin,

dass Datenschutzbehörden eines anderen Bundeslandes zu einer abweichenden Bewertung kommen können.

Hinsichtlich einem Ethikvotum empfehlen wir ebenfalls den Antrag für eine Pilotstudie bzw. Hauptstudie bei der verantwortlichen Ethik-Kommission des Bundeslandes, in dem die Projektleitung eines Piloten bzw. eine Hauptstudie ansässig ist. Der in dieser Machbarkeitsstudie erarbeitete Ethikantrag (**Anlage S11**) kann hierfür als Ausgangspunkt verwendet werden. Wir empfehlen die Beachtung der von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geäußerten Punkte:

- Antrag auf berufsrechtliche Beratung bei der zuständigen Ethik-Kommission vor Durchführung eines Piloten einreichen.
- Sicherstellen, dass Kinder nicht gegen ihren Willen in die Studie einbezogen werden. Entsprechende Informationsschriften und Zustimmung-/Einwilligungserklärungen sind vorzubereiten.
- Für die Teilnahme der Kinder an der Studie ist die Einwilligung beider Elternteile einzuholen (sofern beide Elternteile sorgeberechtigt sind).
- Erstellung eines Datenschutzkonzepts für die Nutzung der Daten und die Zusammenarbeit der am Piloten beteiligten Einrichtungen.

5.4.8 Überlegungen jenseits des Forschungsauftrags dieser Machbarkeitsstudie: internationale Perspektive und Möglichkeit für zukünftige Kooperationen

Der folgenden Aspekte wurden im Rahmen dieser Machbarkeitsstudie nicht weitergehend geprüft, da sie nicht dem Forschungsauftrag durch den Auftraggeber entsprechen. Gleichwohl möchten wir auf die folgenden Optionen hinweisen.

Aspekt 1: Internationale interdisziplinäre Studie

Um für eine Untersuchung der Assoziation bestimmter genetischer Subtypen und Umweltrisikofaktoren eine ausreichende Power zu erreichen, ist eine deutlich größere Fallzahl nötig, als sich durch eine Pilotierung mit einer einjährigen Rekrutierungsphase erzielen ließe. Wie in **Abschnitt 5.4.6** skizziert, würden sich die Kosten bei einer Hauptstudie mit dem Ziel des Einschlusses von ausreichend vielen Fällen mit mehreren Jahren Laufzeit deutlich erhöhen. Hier kann von Laufzeiten von beispielsweise 5 Jahren ausgegangen werden. Über den Forschungsauftrag dieser Machbarkeitsstudie hinaus wäre zur Erreichung einer ausreichenden Fallzahl alternativ zur Verlängerung der Studienlaufzeit auch eine internationale Ausrichtung denkbar. Sowohl die ALL-BFM-Studiengruppe als auch die CoALL-Studie sind international eingebunden und haben erprobte Kommunikationswege mit internationalen Partnern in Europa. Insbesondere wird die AIEOP-BFM-ALL Studie ebenfalls von Kiel aus koordiniert. Für vertragliche Aspekte und Datenzusammenführung existieren in Kiel etablierte Strukturen. Damit wäre es voraussichtlich auch bei Einbeziehung weiterer Länder nicht notwendig, an anderen Standorten für die gesamte Projektlaufzeit Personal einzustellen.

Aspekt 2: Fall-Kontroll-Studie für internationale Vergleichbarkeit.

Um Erkenntnisse aus einer deutschen Studie in internationale Konsortialprojekte wie CLIC (Childhood Cancer and Leukemia International Consortium) einfließen lassen zu können, wäre statt einem Design wie in CLERF-Pilot ein Fall-Kontroll-Design anzuwenden. CLIC wurde 2007 mit dem Ziel der Erforschung von seltenen Expositionen, Gen-Umwelt-Interaktionen und Subtypen von Leukämie im Kindesalter, gegründet (METAYER et al. 2013). CLIC verfügt über ein umfassendes Netzwerk von über 30 internationalen Kooperationseinrichtungen aus 6 Kontinenten und 19 Ländern zur Forschung von Leukämie im Kindesalter. CLIC hat die weltweit größte Datenbasis an Leukämiefällen und Kontrollen aus 50 Fall-Kontroll-Studien. Würde die Pilotierung einer deutschen interdisziplinären Studie als Fall-Kontroll-Studie durchgeführt und eine entsprechende Hauptstudie in diesem Design erfolgen, könnten diese Daten im Rahmen von CLIC in internationalen Poolingstudien verwendet werden, was zu einer erheblich größeren Fallzahl führen würde.

Empfehlung

Würde der Auftraggeber eine der beiden oben beschriebenen Optionen mit internationaler Perspektive in Betracht ziehen, empfehlen wir eine gesonderte Machbarkeitsprüfung und eine eigenständige Pilotierung. Weiter empfehlen wir die frühe und enge Einbindung und Beratung durch die IARC bereits in der Phase einer Machbarkeitsprüfung, da die IARC als Liaison zu internationalen Studien tätig werden kann. Die IARC unterhält ein ausgeprägtes internationales Netzwerk und besitzt umfangreiche Erfahrung in der Durchführung und Koordination von internationalen Studien und Poolingstudien. Die IARC war zudem langjähriges Mitglied der CLIC Management Group und unterhält Beziehungen zum I4C (International Childhood Cancer Cohort Consortium) Konsortium internationaler Kohortenstudien zur Erforschung von Ursachen von Krebs im Kindesalter.

6 ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT

Das übergeordnete Ziel dieses Forschungsvorhabens war die Untersuchung der Machbarkeit einer interdisziplinären Studie zum Zusammenhang zwischen Umwelt- und genetischen Faktoren für das Auftreten von B-Zell ALL im Kindesalter. Eine solche interdisziplinäre Studie soll klären, ob Kinder mit unterschiedlichen genetischen Subtypen der B-Zell ALL vor Beginn der Erkrankung unterschiedlichen Umweltexpositionen ausgesetzt waren. Zu diesen Umweltexpositionen zählen beispielsweise ELF-MF und ionisierende Strahlung durch diagnostische Anwendungen. Bestandteil dieser interdisziplinären Studie wären molekularepidemiologische Ansätze zur Bestimmung genetischer Prädispositionen, Fragebogenerhebungen zur retrospektiven Exposition durch Umweltrisikofaktoren und vor-Ort-Messungen von ELF-MF. Im Rahmen dieser Machbarkeitsprüfung haben wir geklärt, ob eine solche interdisziplinäre Studie in eine klinische Studie zur pädiatrischen ALL in Deutschland eingebunden werden kann.

In **AP1** haben wir einen Umbrella Review zur Identifizierung wesentlicher Umwelt- und genetischen Faktoren im Kontext der Leukämie im Kindesalter durchgeführt und laufende als auch neu beginnende bzw. geplante klinische ALL-Studien in Deutschland ermittelt. Die a-priori definierte systematische Literatursuche hat insgesamt 2.107 potentiell relevante Veröffentlichung aus zwei großen Literaturdatenbanken hervorgebracht. Nach Ausschluss von Duplikaten, Titel- und Abstract-Screening und Volltextprüfung wurden insgesamt 80 Studien (64 systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen und 16 gepoolte Analysen) in den Umbrella Review aufgenommen. Von den 80 Studien waren 55 Arbeiten zu umweltbedingten Risikofaktoren und 25 zu genetischen Faktoren. Alle Arbeiten wurden hinsichtlich der Stärke der Evidenz für einen Zusammenhang des Risikofaktors und Leukämie geprüft. Nur zwei Umweltrisikofaktoren zeigten basierend auf den eingeschlossenen Arbeiten eine starke Evidenz für einen Zusammenhang: eine niedrige Dosis ionisierende Strahlung in der frühen Kindheit und allgemeine Pestizidexposition der Mutter während der Schwangerschaft. Ein „moderates“ Maß an Evidenz konnte für die Exposition durch ELF-MF beobachtet werden. Für genetische Risikofaktoren zeigte sich insbesondere die Mutation im Gen IKZF1 als ein Faktor mit starker Evidenz. Als relevante klinische Studien zur pädiatrischen ALL in Deutschland wurden die ALL-BFM-Studie, die etwa 85% aller Kinder mit Leukämie in Deutschland einschließt, und die CoALL, die die übrigen 15% der Kinder einschließt, identifiziert.

Für **AP2** haben wir uns mit der Klärung der Möglichkeiten zur Einbindung einer interdisziplinären Studie in eine klinische Studie zur pädiatrischen B-Zell ALL sowie den dazugehörigen datenschutzrechtlichen und ethischen Fragen beschäftigt. Durch standardisierte Fragebögen und zusätzliche Web-Meetings mit den Koordinatoren der ALL-BFM-Studie und der CoALL-Studie haben wir die grundsätzliche Kooperationsbereitschaft für eine Pilotstudie evaluiert. Für die ALL-BFM-Studie haben wir nach Einreichung einer Studienskizze und Begleitdokumenten zur Prüfung durch das Begleitforschungskomitee eine „Absichtserklärung“ und positives Votum für die Durchführung einer Pilotstudie erhalten. Mit dem Koordinator des Begleitforschungskomitees der BFM-Studiengruppe wurde in diesem Kontext ein Workshop ausgerichtet, um die Möglichkeiten der Integration einer interdisziplinären Studie in die klinische Studie weiter zu diskutieren. Ebenso konnten wir vorläufige positive Bewertungen des Landesbeauftragten für den Datenschutz und Informationsfreiheit RLP und der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz einholen.

AP3 beinhaltet den vollständigen Entwurf einer Pilotstudie (CLERF-Pilot). Für einen solchen Piloten avisieren wir die Beteiligung von drei Einrichtungen:

- I. Ein wissenschaftliches Institut für die Koordination, Durchführung und Auswertung von CLERF-Pilot, einschließlich der Datenanalyse und Berichtlegung;
- II. die Leitung einer bereits laufenden klinischen ALL-Studie: Aus den in die klinische ALL-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen B-Zell ALL Patientinnen und Patienten für CLERF-Pilot rekrutiert werden. In den klinischen Studien bereits erhobene Informationen zu Patientinnen- bzw. Patienteneigenschaften, insbesondere zu genetischen Faktoren, sollen CLERF-

Pilot zur Verfügung gestellt werden. Die Leitung der klinischen Studie koordiniert die Fragebogenerhebung zu Umweltrisikofaktoren innerhalb von CLERF-Pilot;

- III. ein Messinstitut für die vor-Ort-Expositionsmessungen von ELF-MF am Wohnort der B-Zell ALL-Patienten.

Der Entwurf umfasst wesentliche Informationen zum Studiendesign, der Expositionserhebung, dem Datenschutz und Datensicherheit sowie eine ethische Nutzen-Risiko-Abwägung. Des Weiteren haben wir im Rahmen von **AP3** einen Fragebogen zur retrospektiven Erfassung von Umweltrisikofaktoren bei Kindern mit B-Zell ALL entworfen. Dieser umfasst 7 Themenkomplexe: Allgemeine Angaben, Schwangerschaft und Geburt, Medizinische Fragen zum Kind, Soziale Kontakte des Kinds, Wohnsituation, Risikofaktoren der Eltern, sozioökonomischer Status. Basierend auf Ergebnissen eines im Rahmen dieses Projekts ausgerichteten internationalen EMF-Workshops haben wir verschiedene Szenarien zur vor-Ort-Messung von ELF-MF evaluiert und empfehlen die Durchführung von vor-Ort-Messungen mit persönlichem Besuch durch einen geschulten Mitarbeiter eines spezialisierten Messinstituts. Wir haben weitere Untersuchungen von genetischen Risikofaktoren, die über die routinemäßig im Rahmen der klinischen Studie erhobenen Informationen hinausgehen, evaluiert und eine Fallzahlplanung vorgenommen. Die Fallzahlplanung ergab, dass für eine Studie, die nur deutsche Patienten berücksichtigt, Patienten über einen Zeitraum von mehreren Jahren rekrutieren müsste, um eine ausreichende Power für den Nachweis unterschiedlicher Expositionsmuster in genetischen Untergruppen zu erreichen. Gleichwohl würde eine Pilotierung mit einem Erhebungszeitraum von einem Jahr wichtige Erkenntnisse zur Teilnahmebereitschaft liefern. Ein Zeit- und Kostenplan wurde erstellt, der eine Pilotstudie in drei Arbeitsphasen gliedert:

- 12 Monate **Vorbereitungs- und Planungsphase**: Erstellen des Studienprotokolls und Erstellung von Standard Operation Procedures, Verträge mit klinischer ALL-Studie/Studien, Verträge mit Messinstitut, Antrag Ethikkommission, Antrag Datenschutz, Erstellen des Fragebogens, Absprachen mit Messinstitut zur Durchführung der Messungen, Aufbau einer Studiendatenbank.
- 12 Monate **Hauptphase**: Rekrutierung der Patienten/Patientinnen, Aufklärungsgespräche, Fragebogenbefragung, Expositionsmessungen, Dateneingabe
- 6 Monate **Auswertungsphase**: Datenprüfung, Datenauswertung, Abschlussbericht, Publikation

Daraus ergibt sich eine Gesamtlaufzeit für eine Pilotierung von 2,5 Jahren mit Gesamtkosten von insgesamt 429.370 €.

In **AP4** haben wir die über das gesamte Forschungsvorhaben gewonnen Erkenntnisse resümiert und Empfehlungen für die Durchführung eines Piloten und einer Hauptstudie zusammengestellt.

7 EMPFEHLUNG

Zusammenfassend empfehlen wir die Durchführung einer Pilotstudie in Kooperation mit der ALL-BFM-Studiengruppe. Eine solche Pilotstudie hätte eine Gesamtlaufzeit von 2,5 Jahren, wovon 12 Monate für die Hauptphase mit Rekrutierung von Studienteilnehmern eingeplant sind. Für die retrospektive Expositionserfassung mittels Fragebogen empfehlen wir die Verwendung bewährter Erhebungsinstrumente für verschiedene Themenkomplexe wie beispielweise die medizinische Exposition durch ionisierende Strahlung. Zusätzlich sollte im Rahmen der Pilotierung eine Validierung verschiedener Erhebungstechniken durchgeführt werden. Wir empfehlen keine Durchführung von genetischen Untersuchungen, die über die im Rahmen der ALL-BFM-Studiengruppe erhobenen hinausgehen, solange keine ausreichend starke Hypothese existiert, welche die Mehrbelastung und zusätzlichen ethischen Erwägungen begründen würde. Für einen einjährigen Rekrutierungszeitraum erwarten wir die Rekrutierung von ca. 330 Fällen für die Fragebogenerhebung und 110 Fälle für die vor-Ort Expositionsbestimmung von ELF-MF. Dies liefert eine ausreichende empirische Grundlage, um Erkenntnisse zur Teilnahmebereitschaft und Prävalenzen von genetischen Subtypen und Risikofaktoren zu gewinnen, welche eine noch genauere Fallzahlplanung für eine Hauptstudie ermöglichen. Für die Durchführung einer Pilotstudie empfehlen wir basierend auf den Vorarbeiten dieser Machbarkeitsstudie ein Datenschutzvotum bei der entsprechenden verantwortlichen Datenschutzbehörde in dem Bundesland in dem die Projektleitung für den Piloten bzw. der Hauptstudie sitzt, einzuholen. Gleiches gilt für die Einholung eines Ethikvotums. Wir empfehlen eine internationale Ausrichtung von Pilot- und Hauptstudie zu prüfen und ein Fall-Kontroll-Design in Betracht zu ziehen.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- AHLBOM, A.; DAY, N.; FEYCHTING, M.; ROMAN, E.; SKINNER, J.; DOCKERTY, J., et al. (2000): A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*.83:692.
- AMITAY, EL.; DUBNOV RAZ, G.; KEINAN-BOKER, L. (2016): Breastfeeding, Other Early Life Exposures and Childhood Leukemia and Lymphoma. *Nutr Cancer*.68:968-77.
- AMOON, AT.; SWANSON, J.; MAGNANI, C.; JOHANSEN, C.; KHEIFETS, L. (2022): Pooled analysis of recent studies of magnetic fields and childhood leukemia, *Environmental Research*.204, Part A.
- Bailey, HD.; Infante-Rivard, C.; Metayer, C.; Clavel, J.; Lightfoot, T.; Kaatsch, P.; Roman, E.; Magnani, C.; Spector, LG.; Th Petridou, E.; et al. (2015a.): Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*.137:2644-63.
- BAILEY, HD.; METAYER, C.; MILNE, E.; PETRIDOU, ET.; INFANTE-RIVARD, C.; SPECTOR, LG.; CLAVEL, J.; DOCKERTY, JD.; ZHANG, LP.; ARMSTRONG, BK.; et al. (2015b): Home paint exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes & Control*.26:1257-1270.
- BAILEY, HD.; FRITSCHI, L.; INFANTE-RIVARD, C.; GLASS, DC.; MILIGI, L.; DOCKERTY, JD.; et al. (2014): Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*.135(9):2157-72.
- BAILEY, HD.; FRITSCHI, L.; METAYER, C.; INFANTE-RIVARD, C.; MAGNANI, C.; PETRIDOU, E.; ROMAN, E.; SPECTOR, LG.; KAATSCH, P.; CLAVEL, J.; et al. (2014b): Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes & Control*.25:1351-1367.
- BAKER, PJ.; HOEL, DG. (2007): Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities. *Eur J Cancer Care (Engl)*.16:355-63.
- BIONDI-ZOCCAI, G. (2016): Umbrella reviews. Evidence synthesis with overviews of reviews and meta-epidemiologic studies. Switzerland: Springer International.
- BOOTHE, VL.; BOEHMER, TK.; WENDEL, AM.; YIP, FY. (2014): Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med*.46(4):413-22.
- BUFFLER, PA.; KWAN, ML.; REYNOLDS, P.; URAYAMA, KY. (2005): Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest*.23(1):60-75.
- BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ. Was sind elektromagnetische Felder? (2018a) [Verfügbar unter: http://www.bfs.de/DE/themen/emf/einfuehrung/einfuehrung_node.html].
- BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ. (2018b): Gleich- und Wechselspannung - Gleich- und Wechselstrom.; [Verfügbar unter: <http://www.bfs.de/DE/themen/emf/nff/spannung/spannung.html>].
- BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ. (2017): Hochspannungs-Gleichstrom-Übertragung (HGÜ).
- BUNDESUMWELTAMT. (2022): Luftdaten. [Verfügbar unter: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/luftdaten>].
- BUKA, I.; KORANTENG, S.; OSORNIO VARGAS, AR. (2007): Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages. *Pediatr Clin North Am*.54(1):177-203.
- CAMPOS-SANCHEZ, E.; VICENTE-DUEÑAS, C.; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, G.; CAPSTICK, M.; KUSTER, N.; DASENBROCK, C., et al. (2019): Novel ETV6-RUNX1 Mouse Model to Study the Role of ELF-MF in Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia: a Pilot Study. *Bioelectromagnetics*.40(5):343-53.
- CAO, Y.; LU, J.; LU, J. (2020): Paternal Smoking Before Conception and During Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Case-Control Studies. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*.42:32-40.

CAUGHEY, RW.; MICHELS, KB. (2009): Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *International Journal of Cancer*.124:2658-2670.

CHEN, D.; ZHANG, Y.; TIAN, Y.; SHI, R.; WANG, X.; HU, Y.; JI, X.; HAN, K.; HU, S.; MAO, S.; et al. (2015). Relationship between risk of childhood acute leukemia and children's and parents' lifestyles and household environment exposure. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*.49(9):792-9.

CHENG, J.; SU, H.; ZHU, R.; WANG, X.; PENG, M.; SONG, J.; FAN, D. (2014): Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*.210:151.e1-151.e10.

CHUNXIA, D.; MEIFANG, W.; JIANHUA, Z.; RUIJUAN, Z.; XIUE, L.; ZHUANZHEN, Z.; LINHUA, Y. (2019): Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*.98:e16454.

DE JONG, K.; BOEZEN, M.; KROMHOUT, H.; VERMEULEN, R.; POSTMA, DS.; VONK, JM. (2014): Association of Occupational Pesticide Exposure With Accelerated Longitudinal Decline in Lung Function. *American Journal of Epidemiology*.179(11): 1323-1330.

ERDMANN, F.; KAATSCH, P.; GRABOW, D.; SPIX, C. (2020): German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University.

ERDMANN, F.; GHANTOUS, A.; SCHÜZ, J. (2019): Environmental Agents and Childhood Cancer. In: Nriagu J, editor. *Encyclopedia of Environmental Health (Second Edition)*. Oxford: Elsevier.347-59.

FERREIRA, JD.; COUTO, AC.; POMBO-DE-OLIVEIRA, MS.; KOIFMAN, S. (2013): In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ Health Perspect*.121(2):269-75.

FILIPPINI, T.; HATCH, EE.; ROTHMAN, KJ.; HECK, JE.; PARK, AS.; CRIPPA, A., ORSINI, N., VINCETI, M. (2019): Association between Outdoor Air Pollution and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Dose Response Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives*.127.

FILIPPINI, T.; HECK, JE.; MALAGOLI, C.; DEL GIOVANE, C.; VINCETI, M. (2015): A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*.33:36-66.

FUSAR-POLI, P.; RADUA, J. (2018): Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health*.21(3):95-100.

GREAVES, M. (2018): A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*.18(8):471-84.

GREAVES M. (2006): Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*.6(3):193-203.

GREAVES, M. (2002): Childhood leukaemia. *BMJ*.324(7332):283-7.

GREAVES, MF. (1997): Aetiology of acute leukaemia. *Lancet*.349(9048):344-9.

GREENLAND, S.; SHEPPARD, AR.; KAUNE, WT.; POOLE, C.; KELSH, MA. (2000): A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology*.11(6):624-34.

HARGREAVE, M.; JENSEN, A.; TOENDER, A.; ANDERSEN, KK.; KJAER, SK. (2013): Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril*.100:150-61.

HIIYA, N.; NESS, KK.; RIBEIRO, RC.; HUDSON, MM. (2009): Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer*.115(1):23-35.

HJALGRIM, LL.; WESTERGAARD, T.; ROSTGAARD, K.; SCHMIEGELOW, K.; MELBYE, M.; HJALGRIM, H.; ENGELS, EA. (2003): Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*.158:724-35.

- HUANG, F.-L.; LIAO, E.-C.; LI, C.-L.; YEN, C.-Y.; YU, S.-J. (2020): Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett.*20(1):448-54.
- HÜBNER, G.; HAHN, C. (2013): Akzeptanz des Stromnetzausbaus in Schleswig-Holstein. Abschlussbericht zum Forschungsprojekt.
- HWEE, J.; TAIT, C.; SUNG, L.; KWONG, JC.; SUTRADHAR, R.; POLE, JD. (2017): A systematic review and meta-analysis of the association between childhood infections and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer.*118(1);127-137.
- IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. (2002): Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.*80:1-395.
- INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, CG. (2013): Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.*381(9881):1943-55.
- INSKIP, PD.; SIGURDSON, AJ.; VEIGA, L.; BHATTI, P.; RONCKERS, C.; RAJARAMAN, P.; et al. (2016): Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*94(4):800-7.
- KAATSCH, P. (2010): Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.*36(4):277-85.
- KARALEXI, MA., DESSYPRIS, N.; THOMOPOULOS, TP.; NTOUVELIS, E.; KANTZANO, M.; DIAMANTARAS, AA.; MOSCHOVI, M.; BAKA, M.; HATZIPANTELOS, E.; KOURTI, M.; et al. (2017): Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.*26:433-441.
- KAUPPINEN, T.; UUKSULAINEN, S.; SAALO, A., MÄKINEN, I.; PUKKALA E. (2014): Use of the Finnish Information System on Occupational Exposure (FINJEM) in epidemiologic, surveillance, and other applications. *The Annals of Occupational Hygiene.*58(3):380-396
- KHEIFETS, L.; AHLBOM, A.; CRESPI, CM.; DRAPER, G.; HAGIHARA, J.; LOWENTHAL, RM.; et al. (2010): Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer.*103:1128.
- KiGGS (2022): Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland - KiGGS Basiserhebung - Scientific Use File. [Verfügbar unter: <https://www.kiggs-studie.de/ergebnisse/kiggs-basiserhebung/scientific-use-file.html>].
- KINLEN, LJ. (2012): An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer.*107(7):1163-8.
- KINLEN, LJ. (1995): Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer.*71(1):1-5.
- KLEINERMAN, RA. (2006): Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatr Radiol.*36(Suppl 2):121-5. 18
- KLIMENTOPOULOU, A.; ANTONOPOULOS, CN.; PAPADOPOULOU, C.; KANAVIDIS, P.; TOURVAS, AD.; POLYCHRONOPOULOU, S.; BAKA, M.; ATHANASIADOU-PIPEROPOULOU, F.; KALMANTI, M.; SIDI, V; ET AL. (2012) Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.*58:344-51.
- KWAN, ML.; BUFFLER, PA.; ABRAMS, B.; KILEY, VA. (2004): Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep.*119:521-35.
- LATINO-MARTEL, P.; CHAN, DS.; DRUESNE-PECOLLO, N.; BARRANDON, E.; HERCBERG. S.; NORAT, T. (2010): Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*19:1238-60.
- LITTLE, MP.; WAKEFORD, R.; BORREGO, D.; FRENCH, B.; ZABLOTSKA, LB.; ADAMS, MJ.; ALLODJI, R.; DE VATHAIRE, F.; LEE, C.; BRENNER, AV.; et al. (2018): Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses

(<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies. *Lancet Haematol.*5:e346-e358.

LITTLE, MP. (2008): Leukaemia following childhood radiation exposure in the Japanese atomic bomb survivors and in medically exposed groups. *Radiat Prot Dosimetry.*132(2):156-65.

LITTLE, J. (1999): *Epidemiology of Childhood Cancer*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

LIU, R.; ZHANG, L.; MCHALE, CM.; HAMMOND, SK. (2011): Paternal Smoking and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology.*854584.

LOOMIS, D.; HUANG, W.; CHEN, G. (2014): The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer.*33(4):189-96.

LU, Y.; LIU, L.; CHEN, Q.; WEI, J.; CAO, G.; ZHANG, J. (2020): Domestic radon exposure and risk of childhood leukemia: A meta-analysis. *J buon.*25:1035-1041.

MARTIN, RM.; GUNNELL, D.; OWEN, CG.; SMITH, GD. (2005): Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer.*117:1020-31.

METAYER, C.; MILNE, E.; DOCKERTY, JD.; CLAVEL, J.; POMBO-DE-OLIVEIRA, MS.; WESSELING, C.; SPECTOR, LG.; SCHÜZ, J.; PETRIDOU, E.; EZZAT, S.; ET AL. (2014): Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Epidemiology.*25:811-22.

METAYER, C.; MILNE, E.; CLAVEL, J.; INFANTE-RIVARD, C.; PETRIDOU, E.; TAYLOR, M. ET AL. (2013): The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol.*37(3):336-47.

MILNE, E.; GREENOP, KR.; PETRIDOU, E.; BAILEY, HD.; ORSI, L.; KANG, AY.; BAKA, M.; BONAVENTURE, A.; KOURTI M.; METAYER, C.; et al. (2018): Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood ALL: a pooled analysis from the childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control.*29:539-550.

MINISTERIUM FÜR UMWELT, ERNÄHRUNG UND FORSTEN RHEINLAND-PFALZ. (2016): Netzausbau "Ultranet": Betrieb von Hybrid-Masten in Rheinland-Pfalz.;[Verfügbar unter: <https://www.landtag.rlp.de/landtag/drucksachen/1736-17.pdf>].

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, DG. (2009): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.*339:b2535.

NGUYEN, F.; RUBINO, C.; GUERIN, S.; DIALLO, I.; SAMAND, A.; HAWKINS, M.; et al. (2008): Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*70(3):908-15.

ONYIJE, FM.; OLSSON, A.; BAAKEN, D.; ERDMANN, F.; STANULLA, M.; WOLLSCHLÄGER, D.; SCHÜZ, J. (2021): Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review. *Cancers.*14, 382.

ORSI, L.; MAGNANI, C.; PETRIDOU, ET.; DOCKERTY, JD.; METAYER, C.; MILNE, E.; BAILEY, HD.; DESSYPRIS, N.; KANG, AY.; WESSELING, C.; ET AL. (2018): Living on a farm, contact with farm animals and pets, and childhood acute lymphoblastic leukemia: pooled and meta-analyses from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Med.*7:2665-2681.

OZASA, K.; SHIMIZU, Y.; SUYAMA, A.; KASAGI, F.; SODA, M.; GRANT EJ.; et al. (2011): Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat Res.*177(3):229-43.

PETERS, S.; VERMEULEN, R.; PORTENGEN, L.; OLSSON, A.; KENDZIA, B.; VINCENT, R.; SAVARY, B.; LAVOUÉ, J.; CAVALLO, C.; CATTANEO, A.; MIRABELLI, D.; PLATO, N.; FEVOTTE, J.; PESCH, P.; BRÜNING, T.; STRAIF, K.; KROMHOUT, H. (2016). SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *The Annals of Occupational Hygiene.*60(7):795-811.

PETRIDOU, ET.; GEORGAKIS, MK.; ERDMANN, F.; MA, X.; HECK, JE.; AUVINEN, A.; MUELLER, BA.; SPECTOR, LG.; ROMAN, E.; METAYER, C.; et al. (2018): Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur J Epidemiol*.33:965-976.

PRESTON, DL.; CULLINGS, H.; SUYAMA, A.; FUNAMOTO, S.; NISHI, N.; SODA, M.; et al. (2008): Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst*.100(6):428-36.

PRESTON, DL.; PIERCE, DA.; SHIMIZU, Y.; CULLINGS, HM.; FUJITA, S.; FUNAMOTO, S.; et al. (2004) Effect of Recent Changes in Atomic Bomb Survivor Dosimetry on Cancer Mortality Risk Estimates. *Radiat Res*.162(4):377-89.

PRESTON, DL.; KUSUMI, S.; TOMONAGA, M.; IZUMI, S.; RON, E.; KURAMOTO, A.; et al. (1994): Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part III: Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*.137(2):S68-S97.

RICHARDSON, D.; SUGIYAMA, H.; NISHI, N.; SAKATA, R.; SHIMIZU, Y.; GRANT, EJ.; et al. (2009): Ionizing Radiation and Leukemia Mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950–2000. *Radiat Res*.172(3):368-82.

ROBERT KOCH-INSTITUTE. (2020): Krebs in Deutschland für 2015/2016 - 12. Ausgabe - Korrigierte Fassung vom 17.08.2020.

RON, E.; MODAN, B.; BOICE, JD. JR. (1988): Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp. *Am J Epidemiol*.127(4):713-25.

RUDANT, J.; LIGHTFOOT, T.; URAYAMA, KY.; PETRIDOU, E.; DOCKERTY, JD.; MAGNANI, C.; MILNE, E.; SPECTOR, LG.; ASHTON, LJ.; DESSYPRIS, N.; et al. (2015): Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Indicators of Early Immune Stimulation: A Childhood Leukemia International Consortium Study. *American Journal of Epidemiology*.181:549-562.

SCENIHR (SCIENTIFIC COMMITTEE ON EMERGING AND NEWLY IDENTIFIED HEALTH RISKS). (2015): Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF).

SCHÜZ, J.; ERDMANN, F. (2016): Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*.47(8):607-14.

SCHULZE-RATH, R.; HAMMER, GP.; BLETNER, M. (2008): Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys*.47(3):301-12.

SHEA, BJ.; REEVES, BC.; WELLS, G.; THUKU, M.; HAMEL, C.; MORAN, J.; MOHER, D.; TUGWELL, P.; WELCH, V.; KRISTJANSSON, E. et al. (2017): AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*.358:j4008.

SHORE, RE.; MOSESON, M.; HARLEY, N.; PASTERNAK, BS. (2003): Tumors and other diseases following childhood x-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). *Health Phys*.85(4):404-8.

SHU, XO.; GAO, YT.; BRINTON, LA.; LINET, MS.; TU, JT.; ZHENG, W.; et al. (1988): A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer*.62(3):635-44.

SPECTOR, LG.; PANKRATZ, N.; MARCOTTE, EL. (2015): Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am*.62(1):11-25.

STIEGLITZ, E.; LOH, ML. (2013): Genetic predispositions to childhood leukemia. Therapeutic advances in hematology.4(4):270-90.

SWANSON, J.; KHEIFETS, L. (2019): Biophysical mechanisms: a component in the weight of evidence for health effects of power-frequency electric and magnetic fields. *Radiat Res*.165(4):470-8.

SWANSON, J.; KHEIFETS, L.; VERGARA, X. (2019): Changes over time in the reported risk for childhood leukaemia and magnetic fields. *J Radiol Prot*.39(2):470-88.

TALIBOV, M.; OLSSON, A.; BAILEY, H.; ERDMANN, F.; METAYER, C.; MAGNANI, C.; PETRIDOU, E.; AUVINEN, A.; SPECTOR, L., CLAVEL, J.; et al. (2019): Parental occupational exposure to low-frequency magnetic fields and risk of

leukaemia in the offspring: findings from the Childhood Leukaemia International Consortium (CLIC). *Occupational and Environmental Medicine*.76:746-753.

THOMOPOULOS, TP.; NTOUVELIS, E.; DIAMANTARAS, AA.; TZANOUDAKI, M.; BAKA, M.; HATZIPANTELIS, E.; KOURTI, M.; POLYCHRONOPOULOU, S.; SIDI, V.; STIAKAKI, E.; et al. (2015): Maternal and childhood consumption of coffee, tea and cola beverages in association with childhood leukemia: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*.39:1047-59.

TURNER, MC.; BENKE, G.; BOWMAN, JD.; FIGUEROLA, J.; FLEMING, S.; HOURS, M.; KINCL, L.; KREWSKI, D.; MCLEAN, D.; PARENT, ME.; RICHARDSON, L.; SADETZKI, S.; SCHLAEFER, S.; SCHLEHOFER, B.; SCHÜZ, J.; SIEMIATYCKI, J.; VAN TONGEREN, M.; CARDIS, E. (2014). Occupational Exposure to Extremely Low-Frequency Magnetic Fields and Brain Tumor Risks in the INTEROCC Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.23(9):1863-1872.

TURNER, MC.; WIGLE, DT.; KREWSKI, D. (2010): Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*.118:33-41.

URAYAMA, KY.; THOMPSON, PD.; TAYLOR, M.; TRACHTENBERG EA; CHOKKALINGAM AP. (2013): Genetic variation in the extended major histocompatibility complex and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a review of the evidence. *Front Oncol*.3:300.

URAYAMA, KY.; BUFFLER, PA.; GALLAGHER, ER.; AYOOB, JM.; MA, X. (2010). A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol*.39:718-32.

VAN MAELE-FABRY, G.; LANTIN, AC.; HOET, P.; LISON, D. (2011): Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*.37(1):280-91.

VAN MAELE-FABRY, G.; GAMET-PAYRASTRE, L.; LISON, D. (2019): Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*.222:49-67.

VINSON, F.; MERHI, M.; BALDI, I.; RAYNAL, H.; GAMET-PAYRASTRE, L. (2011): Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*.68:694-702.

WAKEFORD, R. (2013): The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation--a review. *J Radiol Prot*.33(1):1-25.

WAKEFORD, R. (2008): Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiation Protection Dosimetry*.132(2):166-74.

WALSH, L.; KAISER, JC. (2011): Multi-model inference of adult and childhood leukaemia excess relative risks based on the Japanese A-bomb survivors mortality data (1950–2000). *Radiat Environ Biophys*.50(1):21-35.

WEBER, F.; KÜHNE, O.; JENAL, C.; SANION, T.; LANGER, K.; IGEL, M. (2015): Analyse des öffentlichen Diskurses zu gesundheitlichen Auswirkungen von Hochspannungsleitungen – Handlungsempfehlungen für die strahlenschutzbezogene Kommunikation beim Stromnetzausbau – Vorhaben 3614S800082016.

WIGLE, DT.; TURNER, MC.; KREWSKI, D. (2009): A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives*.117:1505-1513.

ZEEB,H.; DREGER, S. (2020): Medizinische Strahlenexposition in der NAKO Gesundheitsstudie - Vorhaben 3616S42233. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS).; <https://doris.bfs.de/jspui/handle/urn:nbn:de:0221-2020050821816>

ZHOU, YF.; ZHANG, SZ.; LI, Z.; ZHU, J., BI, YY.; BAI, Y; WANG, H. (2014): Maternal Benzene Exposure during Pregnancy and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Plos One*.9(10): e110466.

9 ANLAGEVERZEICHNIS

S01 - Fragebogen_BFM

S02 - Fragebogen_COALL

S03 - Cover letter for the study proposal to ALL-BFM

S04 - A preliminary study proposal for CLERF-Pilot

S05 - Data protection statement by the data protection officer of Rhineland-Palatinate

S06 - Data protection proposal

S07 - Ethics vote

S08 - Participation list of the workshop with medical representative of pediatric ALL study

S09 - Agenda for the workshop with medical representative of pediatric ALL study

S10 - Workshop Lyon minutes

S11 - Proposal for the ethics committee

S12 - EMF-Workshop Timetable

S13 - Qualitätsbewertung und Verzerrungsrisiko

S14 - Übersicht eingeschlossener Studien Umbrella Review

S15 - Onyije_2022_Cancers

S16 - Vote ALL-BFM CLERF-Pilot

S17 - Questionnaire ALL-BFM

S18 - Questionnaire CoALL

S19 - Questionnaire_Environmental risk factors

S20 - EMF-Workshop Takeaways

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Arbeitspaket
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
CLERF	Childhood Leukemia Environmental Risk Factors
CLIC	Childhood Cancer and Leukemia International Consortium
ELF-MF	Extern niederfrequente Magnetfelder
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IARC	International Agency for Research on Cancer
IR	Ionisierende Strahlung
JEM	Job-Exposure-Matrix
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

11 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flow-Chart zur systematischen Literatursuche

Abbildung 2: Vorgehen der Kontaktaufnahme und gestufte Einwilligungserklärung in CLERF-Pilot

Abbildung 3: Datenfluss für CLERF-Pilot

Abbildung 4: Anzahl Fragebogenteilnehmer nach Teilnahmequote

Abbildung 5: Anzahl EMF Messungen nach Expositionshöhe und Teilnahmebereitschaft

Abbildung 6: Anzahl an Patienten nach Höhe der Exposition durch ionisierende Strahlung und Teilnahmebereitschaft

Abbildung 7: Anzahl an Patienten nach Höhe der Exposition durch ELF-MF und Teilnahmebereitschaft

Abbildung 8: Power für differentielle Assoziation von TEL/AML1 mit ionisierender Strahlenbelastung nach Teilnahmebereitschaft

Abbildung 9: Power für differentielle Assoziation von TEL/AML1 mit ELF-MF nach Teilnahmebereitschaft

Abbildung 10: Power für differentielle Assoziation von hoher Hyperdiploidie mit ionisierender Strahlenbelastung nach Teilnahmebereitschaft

Abbildung 11: Power für differentielle Assoziation von hoher Hyperdiploidie mit ELF-MF nach Teilnahmebereitschaft

Abbildung 12: differentielle Assoziation von IKZF1+ mit ionisierender Strahlenbelastung nach Teilnahmebereitschaft

Abbildung 13: differentielle Assoziation von IKZF1+ mit ELF-MF nach Teilnahmebereitschaft