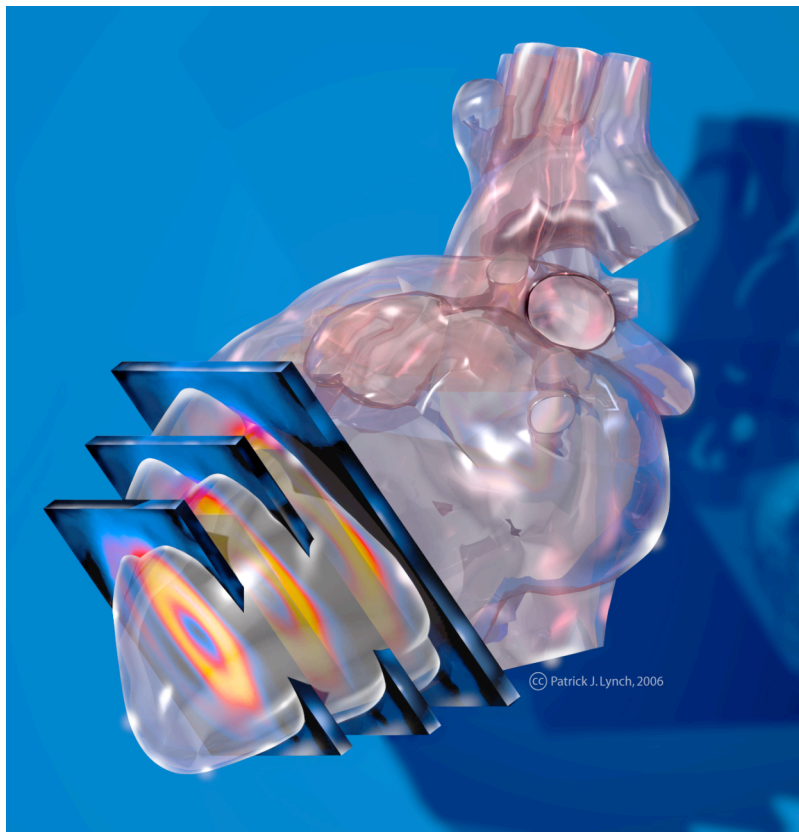


19 december 2008

Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025

Een toekomstverkenning



SPECT nuclear imaging of the heart, Patrick J. Lynch,

Inhoudsopgave

1. Inleiding	1
1.1 Opdracht van VROM	1
1.2 Achtergrond HFR	1
1.3 Vraagstelling	2
1.4 Afbakening	3
1.5 Leeswijzer	3

2. Aanpak	4
2.1 Toekomstverkenningen	4
2.2 Expert Commissie	4
2.3 Verkennende interviews	4
2.4 Enquête onder een brede groep high-level experts	5

3. Huidige systeem	7
3.1 Uiteenzetting technologieën	7
3.2 Productie van radiofarmaca	11
3.3 Gebruik van radiofarmaca door de respondenten	13

4. Toekomstverkenning van het gebruik van radiofarmaca in de medische praktijk	22
4.1 Modaliteiten	22
4.2 Toekomstig Technetium gebruik	29
4.3 Therapie	34

5. Conclusie	35
--------------	----

Appendix A	37
A.1. Expertcommissie	37
A.2. Interviews	37

Figuren

Figuur 1	Spreiding van de respondenten over Nederland	5
Figuur 2	Expertise van respondenten	6
Figuur 3	Relatieve gebruik modaliteiten in cardiologie; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.	15
Figuur 4	Relatieve gebruik modaliteiten in oncologie; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.	16
Figuur 5	Relatieve gebruik modaliteiten in neurologie; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.	17
Figuur 6	Relatieve gebruik modaliteiten voor botscaans; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.	18
Figuur 7	Relatieve gebruik modaliteiten voor overige organen; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.	19
Figuur 8	Reactorisotopen voor therapeutisch gebruik	20
Figuur 9	Innovatietraject van eerste onderzoeksfase tot klinisch bewijs (incl. clinical trials) (Rood) en van klinisch bewijs tot preferent gebruik (zwart). Gemiddelde waarde: 8 jaar voor de onderzoeksfase, 10 jaar tot preferent gebruik.	24
Figuur 10	Relatieve aandeel van de modaliteiten over de tijd (n=23)	25
Figuur 11	Aandeel van het aantal scans naar basismodaliteiten (n=23)	26
Figuur 12	Substitutie-effecten van multi-modaliteiten bij SPECT (n=23)	27
Figuur 13	Determinanten die de keuze voor een modaliteit bepalen (1= zeer onbelangrijk, 5 = zeer belangrijk)	28
Figuur 14	Verwachting van het totale aantal scans in de geneeskunde	30
Figuur 15	Gewogen gemiddelde verwachting van de totale hoeveelheid scans (1 = sterke afname, 5 = sterke toename)	30
Figuur 16	Waarschijnlijkheid substitutie van Technetium	31
Figuur 17	Gewogen gemiddelde waarschijnlijkheid substitutie (1= zeker niet, 5 = zeker wel)	31
Figuur 18	Kwantitatieve schatting toekomstig gebruik Technetium, ten opzichte van 2008 (%)	32
Figuur 19	Gewogen gemiddelde van kwantitatieve schatting toekomstig gebruik van Technetium	33
Figuur 20	Verwachting van toepassing van therapie met reactorisotopen	34

1. Inleiding

1.1 Opdracht van VROM

In april 2008 ontving Technopolis een verzoek van het ministerie van VROM in het kader van besluitvorming rondom een nieuw te bouwen onderzoeksreactor. De Hoge Flux Reactor (HFR) te Petten zal naar verwachting rond 2016 aan het eind van zijn levensduur komen. In de HFR in Petten wordt o.a uranium bestraald met neutronen. Hierbij ontstaat Molybdeen, dat vervalt naar Technetium. Technetium wordt op brede schaal gebruikt in de nucleaire geneeskunde t.b.v. beeldvormende technieken.

In 2003 is in een rapport van de ambtelijke stuurgroep van het ministerie van VROM duidelijk gemaakt dat er nu geen alternatief is voor de medische toepassingen van Technetium¹. Het gebruik van de producten van de HFR in de geneeskunde t.b.v. beeldvormende technieken draagt tevens in belangrijke mate bij aan de exploitatie resultaten van de HFR. Onmisbare medische toepassingen en economisch bestaansrecht spelen beide een rol bij de rechtvaardiging van een nieuw te bouwen onderzoeksreactor.

De Nederlandse overheid, waaronder het ministerie van VROM, zal op een aanvraag voor een nieuwe onderzoeksreactor moeten beslissen over de rechtvaardiging ervan. Daarom is voor het ministerie van VROM niet alleen aan de orde welke behoefte er is aan de producten van de HFR (en Technetium in het bijzonder), maar ook wat alternatieve technologieën op langere termijn, d.w.z. na 2015 te bieden hebben. Het verzoek van VROM betreft daarom een toekomstverkenning naar de mogelijkheden van toekomstige alternatieve technologieën om inzicht te krijgen in de relevantie van een nieuwe onderzoeksreactor. Het gaat hierbij zowel om een verkenning naar alternatieve productiemethoden als om een verkenning van alternatieve (beeldvorming-) technologieën. In dit rapport wordt alleen de laatste vraag geadresseerd. Alternatieve productiemethoden worden – tevens in opdracht van VROM – bestudeerd door het Reactor Instituut Delft.

1.2 Achtergrond HFR

De HFR is sinds 1962 eigendom van het Instituut voor Energie (IE) van het Joint Research Center (JRC) van de Europese Commissie (EC). De Nuclear Research and Consultancy Group (NRG) is de vergunninghouder voor de reactor. De reactor wordt door NRG-personeel geëxploiteerd en onderhouden.

De HFR is de grootste Europese producent van radiofarmaca. De overgrote meerderheid van de radiofarmaca wordt gebruikt voor beeldvorming van biologische processen in het lichaam. Het meest gebruikte isotoop voor medische beeldvorming is Technetium. Voor beeldvorming met Technetium, worden eiwitten gemerkt met dit isotoop. Deze eiwitten worden vervolgens aan de patiënt toegediend en door middel van een scan met een beeldvormingapparaat kunnen de gemerkte eiwitten in beeld worden gebracht. Deze toepassing wordt voor verschillende diagnostische doeleinden gebruikt, zoals in de oncologie, cardiologie, voor botscaans en voor het in beeld brengen van het functioneren van organen als nieren, lever, hersenen, longen. Het belang van Technetium voor de medische wereld is groot: voor 80-85% van alle nucleaire

¹ Medische isotopen en de hoge flux reactor. Brief aan de Tweede Kamer, nr 25422-27 met bijlage, maart 2003.

onderzoeken wordt Technetium gebruikt; hiermee worden per jaar 40 miljoen onderzoeken verricht, waarvan de helft in Noord-Amerika² en 30-40% in Europa. In Nederland vinden er jaarlijks ongeveer 250.000 handelingen plaats.³

Naast Technetium zijn er nog andere producten van de HFR met een medische toepassing (zie Tabel 1). Naast Technetium zijn de belangrijkste isotopen qua marktomvang Jodium-131 en Iridium-192. Deze zijn voor bepaalde patiëntengroepen van groot belang. Daarnaast zijn er ook andere isotopen waarvan het gebruik aan het toenemen is, zoals Lutetium-177 en Yttrium-90. Dit hangt samen met nieuwe ontwikkelingen in therapeutische toepassingen van radioisotopen.

Tabel 1 Overzicht medische toepassingen van de HFR

HFR Product	Toepassing
Molybdeen-99/ Technetium-99m	Diagnostische beeldvorming voor oncologie, botscans, cardiologie en het in beeld brengen van het functioneren van organen als nieren, lever, hersenen, longen
Jodium-131	Therapie voor schildklierandoeningen, kankertherapie
Xenon-133	Diagnostische beeldvorming van longfuncties
Strontium-89	Therapie voor metastatische botpijn
Iridium-192	Kankertherapie, o.a. voor long-, hoofd-, nek-, mond-, tong- en keelkanker en bij vernauwing van de bloedvaten
Samarium-153	Therapie bij metastatische botpijn en botkanker
Rhenium-186	Therapie voor metastatische botpijn
Jodium-125	Therapie voor prostaat- en oogkanker
Yttrium-90	Therapie voor artritis
Erbium-169	Therapie voor artritis van kleinere gewrichten
Lutetium-177	Therapie voor tumoren
Holmium-166	Ontwikkeling van therapie van leverkanker en bloedkanker.

NRG, 2008: www.nrg-nl.com

1.3 Vraagstelling

De vraag van het ministerie van VROM betreft een toekomstverkenning naar de mogelijkheden van toekomstige alternatieve technologieën voor de medische beeldvorming en de toekomstige behoefte aan radio-isotopen in het algemeen en Technetium in het bijzonder voor medische doeleinden. Vandaag de dag is de HFR van groot belang voor radiofarmaca en de medische wereld, zowel op nationaal, Europees als mondiaal niveau. Hoe dit zal zijn in de periode 2015-2025 dient met de volgende onderzoeksvragen beantwoord te worden:

1. *“Wat is de verwachte omvang van beeldvormende technologieën voor medische toepassing in de toekomst, d.w.z. vanaf nu tot aan 2025, en het relatieve aandeel daarin van op Technetium gebaseerde beeldvorming?”*
2. *“Welke nieuwe of opkomende beeldvormende technologieën voor medische toepassingen kunnen de beeldvorming die gebruik maakt van Technetium*

² Triumf, 2008. Making Medical Isotopes.

³ NRG: <http://www.nrg-nl.com/product/fuel/isotopes/index.html>, bezocht in augustus, 2008.

beïnvloeden of verdringen in de periode tot 2025, zowel kwalitatief als kwantitatief?”

1.4 Afbakening

Naar schatting wordt ongeveer 90% van de radiofarmaca ingezet voor medische beeldvorming. In dit rapport zullen we ons daarom hoofdzakelijk richten op beeldvormende technieken in de geneeskunde. Binnen de beeldvormende technologieën wordt gebruik gemaakt van reactorisotopen zoals Technetium, maar ook van radio-isotopen die worden gemaakt in een cyclotron (een deeltjesversneller). In het rapport wordt de context van de verschillende beeldvormende technologieën aangeven en de ontwikkeling die er binnen elk daarvan plaatsvindt. Andere toepassingen van radiofarmaca zijn therapeutische behandelingen. Deze toepassing is ook in dit onderzoek meegenomen vanwege het kwalitatieve medische belang, maar heeft minder nadruk vanwege het minder grote kwantitatieve belang ervan t.o.v. medische beeldvorming.

Bij deze toekomstverkenning is er gekozen voor een tijdsspanne tot 2025. Hoewel de levensduur van een eventueel nieuw te bouwen reactor het jaar 2025 ver ontstijgt, wordt niet verder gekeken dan 2025 vanwege de steeds groter wordende onzekerheden naar mate men verder in de toekomst kijkt.

Bij de onderzoeksvragen gaat het niet alleen om de technologische aspecten of haalbaarheid, maar ook om niet-technologische aspecten. Wat betreft technologieontwikkeling is de tijd die het duurt totdat een bepaalde technologie is ontwikkeld voor medische toepassingen relatief lang vanwege stringente regulering. Maar als een nieuwe technologie beschikbaar komt wil dat ook nog niet zeggen dat deze zo breed wordt gebruikt als Technetium nu. Wat betreft niet-technologische aspecten kunnen bijvoorbeeld kosten (van behandeling, maar ook investeringen in apparatuur), patiëntveiligheid, beperking van stralingsbelasting, logistiek, infrastructuur (bijv. geschiktheid voor cyclotron), technische expertise van personeel allemaal een rol spelen bij de keuze voor een bepaalde beeldvormingstechnologie of modaliteit.

Deze verkenning is verder vooral georiënteerd op Nederland. In Nederland is de medische beeldvorming goed ontwikkeld, mede door de aanwezigheid van een grote Nederlandse producent. In andere landen kunnen de verhoudingen tussen de verschillende beeldvormende technologieën anders liggen, vandaar dat de hier gepresenteerde resultaten niet zondermeer extrapoleerbaar zijn. Internationaal leven overigens wel dezelfde vragen, o.a. als gevolg van de huidige problemen rondom de levering van reactorisotopen.

1.5 Leeswijzer

In dit rapport wordt getracht een zo breed mogelijk gedragen antwoord te geven op de vragen naar plaatsbepaling en omvang van het toekomstig gebruik van radio-isotopen in medische toepassingen. Daartoe wordt eerst in hoofdstuk 2 uitgelegd welke methodologie daarbij is gevolgd en waarom. Vervolgens wordt in hoofdstuk 3 ingegaan op de huidige medische beeldvormingmodaliteiten en het huidige gebruik van die modaliteiten. Tevens wordt hier dieper ingegaan op de productie van radiofarmaca en marktontwikkelingen daaromtrent. In hoofdstuk 4 komen de toekomstverwachtingen aangaande het gebruik van diverse beeldvormingmodaliteiten en Technetium in het bijzonder aan bod, evenals de verwachting aangaande het gebruik van reactorisotopen voor therapie. In hoofdstuk 5 worden de conclusies samengevat.

2. Aanpak

De onderzoeksvragen zijn beantwoord door middel van een combinatie van methoden om toekomstige ontwikkelingen te identificeren. In het gehele proces is een groot aantal experts betrokken, zodat er een gedegen beeld is ontstaan van de toekomstige ontwikkelingen van beeldvormingstechnologieën in het algemeen en het gebruik van Technetium in het bijzonder. Technopolis zelf heeft geen technologische keuzes gemaakt: de onafhankelijkheid en wetenschappelijke correctheid is gewaarborgd met een expertcommissie.

2.1 Toekomstverkenningen

Het belang van toekomstverkenningen is om tijdig te kunnen anticiperen op ontwikkelingen die nog komen gaan. Dit is vooral van belang voor problemen die grote gevolgen kunnen hebben en een lange tijdsperiode voordat oplossingen gerealiseerd kunnen worden. Een gebrek aan radiofarmaca zou voor grote problemen kunnen zorgen die jaren kosten om te verhelpen. Vandaar dat er nu inzicht nodig is in de problematiek van morgen. Er zijn verschillende manieren voor toekomst verkennen, waarbij experts vaak een grote rol spelen. Meer en meer wordt de invloed van de gebruiker hierbij ook als bepalend gezien. Elke toekomstverkenning gaat gepaard met de nodige onzekerheid; hoe verder in de toekomst moet worden gekeken, hoe onzekerder en groter de variatie in de uitkomsten. In deze verkenning maken wij gebruik van een combinatie van methodes om tot een zo betrouwbaar mogelijk resultaat te komen:

- expert commissie;
- gestructureerde en verkennende interviews met industrie, artsen en specialisten;
- een survey van een breed opgezette groep experts.

De genomen stappen worden hieronder nader toegelicht.

2.2 Expert Commissie

Een Expert Commissie (EC) is van belang om de kwaliteit van de studie te borgen. De commissie bestaat uit high-level experts die als collectief zicht hebben op de verschillende gebieden die relevant zijn voor medische beeldvorming en diagnostiek en op medisch wetenschappelijk onderzoek (zie Appendix A.1). De Expert Commissie heeft op drie momenten in het gehele traject een belangrijke inbreng gehad:

- identificeren van experts, zowel voor de interviews als voor de survey;
- het geven van een overzicht over de huidige state of the art;
- het valideren van de resultaten van de survey en het genereren van consensus.

2.3 Verkennende interviews

Een eerste stap van verkennen is in kaart te brengen in welke domeinen radioisotopen worden toegepast en voor welke medische indicaties, welke andere beeldvormende technieken er zijn, waar deze voor worden gebruikt, wat het perspectief is, en wat de issues en onzekerheden zijn van nu en voor de toekomst. Welke veranderingen in de omgeving zijn van invloed op deze domeinen?

Hiertoe is gesproken met 10 experts (onderzoekers en gebruikers) op het terrein van beeldvorming en nucleaire geneeskunde alsmede met vertegenwoordigers van de industrie (zie Appendix A.2). Met deze verkennende interviews is een beter inzicht verkregen in de nieuwste technologische ontwikkelingen, alsmede in welke niet-technologische aspecten een rol zullen spelen bij de toekomstige ontwikkelingen.

2.4 Enquête onder een brede groep high-level experts

Het doel van een enquête is het identificeren van wat er leeft onder bepaalde doelgroepen en het ontwikkelen van een gemeenschappelijk toekomstbeeld. Vaak gaat het in de oriëntatiefase om het genereren van een ontwerprichting voor onderzoek hetgeen meestal technologisch van aard is. Bij deze enquête wordt een grote groep experts en deskundigen geconsulteerd en gevraagd hun mening te geven. Het helpt inzicht te krijgen in belangrijke toekomstige ontwikkelingen voor de verschillende stakeholders in de doelgroep en hun verwachtingen ten aanzien van die ontwikkelingen. Deelnemers zijn daarom betrokken stakeholders en experts.

In dit geval betekent het dat experts uit verschillende velden hun expertise delen over de toekomstige ontwikkelingen van medische toepassingen van radiofarmaca en beeldvormende technieken die eventueel een alternatief kunnen vormen voor Technetium. Bij de survey is gebruik gemaakt van een online vragenlijst (SurveyMonkey) om efficiëntie en effectiviteit te waarborgen.

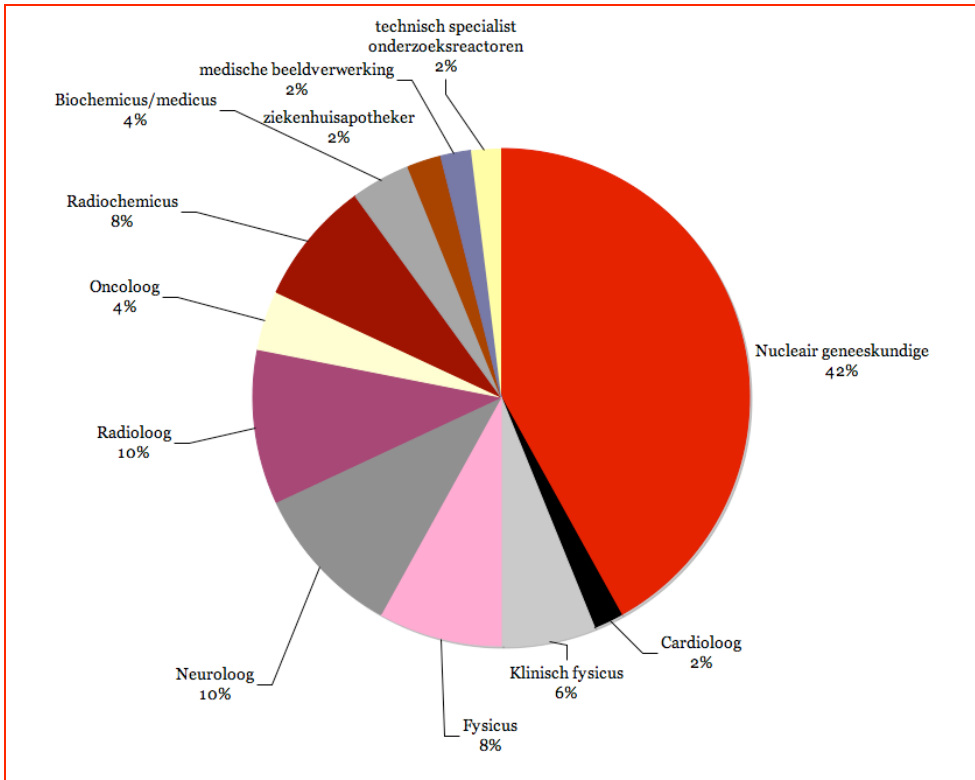
De vragen van de survey zijn gevalideerd door de Expert Commissie. Deze vragen zijn vervolgens on-line uitgezet onder een groep van 102 voornamelijk Nederlandse deskundigen. Deze deskundigen hebben twee maal een herinnering gekregen, hetgeen heeft geleid tot een respons van 45%. In totaal hebben 44 personen de enquête ingevuld. Daar er voor deze toekomstverkenning is gekozen voor high-level experts is het grootste gedeelte van de respondenten verbonden aan een academisch of een topziekenhuis. In Figuur 1 wordt een overzicht gegeven van de geografische spreiding van de respondenten.

Figuur 1 Spreiding van de respondenten over Nederland



De respondenten bestaan voor het grootste gedeelte uit nucleair geneeskundigen (42%). Deze groep respondenten heeft het beste zicht op het gebruik van reactorisotopen in de klinische praktijk. De overige respondenten zijn radiologen, internisten, oncologen, (klinische) fysici, (radio-)chemici en farmaceuten. Van de respondenten is ca 70% arts, de overigen hebben een overwegend technische achtergrond (zie Figuur 2).

Figuur 2 Expertise van respondenten



Technopolis Group

3. Huidige systeem

3.1 Uiteenzetting technologieën

Sinds in 1895 de röntgenstraling werd ontdekt, zijn in de loop van de 20e eeuw allerlei beeldvormende technieken ontwikkeld om in het menselijk lichaam te kunnen kijken.

Medische beeldvorming is in de huidige geneeskunde niet meer weg te denken en de computer speelt daarbij een onmisbare rol. In 2006 werden er maar liefst 8,5 miljoen röntgen foto's genomen; geavanceerdere technologieën zoals CT en nucleaire beeldvorming worden ook veelvuldig ingezet en het aantal handelingen stijgt snel. Zo werden in 1991 360.000 CT-onderzoeken verricht, in 2006 is dat aantal gestegen naar 890.000. Het aantal nucleair geneeskundige verrichtingen is van 200.000 in 1991 gestegen naar 380.000 onderzoeken per jaar in 2006.⁴

Medische beeldvorming is een domein dat nog sterk in ontwikkeling is: het verfijnen van de beeldvorming, vergroten van de resolutie en de specificiteit, efficiënter maken, zuiniger zijn met straling etc. vergt nog veel onderzoek waar artsen, ingenieurs, natuurkundigen, chemici, informatici, biologen en wiskundigen bij betrokken zijn. Tenslotte zijn er ook de nodige ontwikkelingen op het gebied van ICT die een steeds betere beeldverwerking mogelijk maken.

3.1.1 Huidige beeldvormende technieken

De volgende technologieën spelen een belangrijke rol in de medische beeldvorming.

- CT-scan

CT staat voor 'computed tomography' en is een methode van onderzoek van het menselijk lichaam met gebruik van röntgenstraling. Het principe is als volgt: Aan de ene kant van de patiënt bevindt zich een röntgenbron, aan de andere kant een röntgendetector. De bron geeft een smalle bundel straling af die in een rechte lijn door de patiënt heen gaat en door alle weefsels waardoorheen hij passeert wordt verzwakt. De sterkte van de resterende straling wordt gemeten door de detector. CT produceert een grote hoeveelheid data die worden bewerkt in een proces ('windowing') waarbij verschillende structuren gevisualiseerd worden afhankelijk van de mate waarin ze de röntgen straal onderbreken. Met behulp van digitale geometrische verwerking wordt een driedimensionaal beeld gegenereerd vanuit een grote serie tweedimensionale röntgen foto's die zijn genomen rondom een rotatie-as. Hoewel in eerste instantie vooral axiale of transversale beelden werden gemaakt, zijn er inmiddels een aantal moderne varianten van CT op de markt (dynamisch volume, electronen beam (EBCT), helix, multi-slice, peripheral Quantitative (pQCT)), waarbij 3D-beelden en structuren onder verschillende hoeken mogelijk zijn. Het voordeel is de uitstekende visualisering van allerlei afwijkingen, niet alleen van bot maar ook in allerlei weefsels, met een oplossend vermogen van 0,3 millimeter. Nadeel is vooral de hogere stralingsbelasting ten opzichte van conventionele röntgenfoto's (1 CT-scan is ruwweg het equivalent van 200 röntgenfoto's).

⁴ RIVM: Diagnostiek: trends in aantal verrichtingen.

http://www.rivm.nl/ims/object_document/019n1101.html

- MRI-scan

MRI staat voor 'magnetic resonance imaging'. De techniek is gebaseerd op de magnetische eigenschappen van atomen, m.n. waterstofkernen, die met elektromagnetische straling kan worden beïnvloed. De techniek maakt gebruik van het feit dat protonen (voornamelijk van waterstof, maar ook van fosfor) 'spin' hebben, oftewel een klein magnetisch veld. De spin kan met een extern magneetveld mee of tegen werken. Tussen deze twee toestanden bestaat een energieverval, afhankelijk van de sterkte van het externe magneetveld. Wanneer de waterstofkern wordt blootgesteld aan een puls elektromagnetische straling met precies de goede energie (bij MR-scanners zijn dat radiogolven), dan kan de spin daardoor omklappen. De zo 'aangeslagen' kern valt na een tijdje weer terug in de grondtoestand onder het uitzenden van een foton. Door een gradiënt in de sterkte van het magneetveld te maken, de waterstofkernen aan te slaan en dan te meten hoeveel straling van verschillende golflengten terugkomt van de terugvallende spins kun je te weten komen op welke plaats hoeveel waterstofkernen zitten. Met behulp van ontvangers en de computer wordt een 3-dimensionaal beeld gevormd. Een MR-scanner bestaat uit een beweegbare tafel waar de patiënt op plaatsneemt die nauwkeurig in een holle cilindrische magneet kan worden geschoven, waarvan het magneetveld (tussen 0,5 en 7 tesla sterk) wordt opgewekt door supergeleidende spoelen. Met moderne MR-scanners is het oplossend vermogen ongeveer 0,3 millimeter. Om het contrast van de MR-scans te verhogen kan men een contrastmiddel (gadoliniumverbindingen) gebruiken. Met MRI kunnen weefsels die veel waterstof bevatten onderscheiden worden van weefsels die weinig waterstof bevatten, waardoor details van de anatomie kunnen worden waargenomen. De MRI-scan is vooral nuttig om beelden van zachte weefsels te maken. Een voordeel is dat er geen gebruik gemaakt wordt van röntgenstraling of radioactiviteit, maar er is inmiddels ook onderzoek naar de gevolgen van elektromagnetische straling. Nadeel is dat het wegens het zeer sterke magneetveld niet geschikt is voor patiënten die elektronische apparaatjes (zoals een pacemaker) in hun lichaam hebben.

- Echografie

Echografie, ook wel echoscopie genoemd, is een techniek die gebruik maakt van ultrasone geluidsgolven die zich door het lichaam verplaatsen en op grensvlakken tussen zachte en hardere structuren reflecteren. Het ultrageluid wordt in het lichaam gebracht vanuit een transducer. De door het lichaam gereflecteerde ultrageluidsgolven worden door dezelfde transducer (die beurtelings zendt en ontvangt) opgevangen en omgezet in een (zeer zwakke) elektrische wisselspanning. De echosignalen worden door een scanconverter omgezet in videobeelden, die op een monitor zichtbaar gemaakt worden. De mogelijkheden het signaal digitaal te bewerken hebben de laatste decennia een grote vlucht genomen. Aan de hand van de terugkaatsing kan de computer een beeld van het inwendige maken. Met deze techniek kan men organen in beeld brengen om zicht te krijgen op de grootte, structuur en de eventuele pathologische afwijkingen ervan. Het meest bekende gebruik van echoscopie is bij zwangerschapscontrole, maar je kan het ook gebruiken om b.v. de stroomsnelheid van het bloed te meten. Het oplossend vermogen van echoscopie is ca. 1 mm. Een nadeel is dat de techniek beperkte toepassingsmogelijkheden heeft; zij is vooral geschikt voor zachte weefsels. Voordeel van de echoscopie is dat er geen ioniserende straling of radioactiviteit aan te pas komt.

- Optische beeldvorming

Optische imaging is een techniek die gebaseerd is op interferentie en het afbuigen van licht dat vanuit een laser of infrarode lichtbron wordt afgevuurd op een lichaam of op weefsel. In het lichaam worden eiwitten gebracht die gelabeld zijn met bijv. een fluorescerende merker, waarna de fluorescentie wordt gedetecteerd. Optische imaging

kan verder worden onderverdeeld in diffusie en ballistische imaging systemen. Aangezien de doordringbaarheid van het lichaam voor licht niet zo groot is, is optische imaging niet geschikt voor onderzoek naar bijv. organen. Het wordt wel gebruikt voor neurologisch onderzoek. De resolutie (10 micrometer) is veel beter dan de overige modaliteiten maar optische beeldvorming is in belang sterk ondergeschikt aan de andere technieken.

- Nucleaire geneeskunde

Nucleaire geneeskunde is een hoofdzakelijk diagnostische discipline van de geneeskunde met als doel het in beeld brengen van het metabolisme en andere functionele processen in het menselijk lichaam. Hiervoor krijgen patiënten een radioactief gelabelde tracer toegediend. De kracht van de techniek schuilt in het feit dat gebruik gemaakt kan worden van stoffen die zeer selectief naar orgaansystemen toegaan. Door koppeling aan radioactieve stoffen (vooral Technetium) kan met behulp van een gamma camera of PET-scanner de verdeling daarvan in het menselijk lichaam in beeld gebracht worden. Het voordeel daarvan is de hoge sensitiviteit die het mogelijk maakt om (meerdere) moleculaire processen op picomolair niveau te meten. Drie verschillende modaliteiten staan hiervoor ter beschikking: de planaire scintigrafie, SPECT (single photon emission computed tomography) en PET (positron emissie-tomografie).

- Planaire scintigrafie is de meest eenvoudige techniek en levert een 2-dimensioneel projectiebeeld van de activiteitsverdeling van de tracer in het menselijk lichaam. De techniek is gebaseerd op gammastraling die ontstaat bij het verval van een kern van een radioactief isotoop.
- SPECT (single photon emission computed tomography) levert driedimensionale beelden van de nucleaire activiteitsverdeling met een resolutie van 0,5 a 1 cm, wat vergeleken met andere technieken niet erg veel is. Voor SPECT geschikte isotopen hebben typisch een halfwaardetijd van enige uren tot dagen. Isotopen als Technetium (Tc-99m) met een halfwaarde tijd van 6 uur worden vaak gebruikt. Bij langere halfwaardetijden wordt de stralenbelasting van de patiënt te hoog; bij kortere kan de benodigde verbinding niet snel genoeg worden gemaakt en niet lang genoeg worden bewaard. SPECT is ontwikkeld vanuit planaire technieken en wordt niet zelden daarmee gecombineerd. Daarbij maakt de gamma camera tijdens rotatie om de patiënt een serie planaire opnamen. SPECT levert daarmee driedimensionale beelden van de nucleaire activiteitsverdeling en stelt de arts in staat om de activiteitsverdeling in dwarsdoorsneden van het menselijk lichaam te bekijken. De techniek is gebaseerd op gammastraling die ontstaat bij het verval van een kern van een radioactief isotoop. De gammastraling wordt opgevangen met een fotodetector. De detector bestaat uit een scintillerend kristal (b.v. van natriumjodide) waarin een lichtflitsje ontstaat als het geraakt wordt door een gammaquant. De plaats van dit lichtflitsje in het kristal wordt door een rij horizontale en verticale fotodetectors langs het kristal vastgelegd. Voor het detectiekristal bevindt zich een collimator, een plaat lood waarin een groot aantal kanaaltjes zijn geboord, zodat een gammaquant die schuin vliegt, niet, maar één die loodrecht op het oppervlak van het kristal aankomt meestal wel zal worden doorgelaten. Het resultaat is dat in het detectiekristal gammaquanten worden gedetecteerd waarvan bekend is dat ze uit het deel van de patiënt afkomstig zijn dat loodrecht onder die plaats op de detector ligt. Alleen van welke diepte in het lichaam van de patiënt het gammafoton afkomstig is kan niet worden gemeten.
- PET (positron emission tomography) is een beeldvormende techniek met radioactieve isotopen (een radionuclide) die tijdens zijn verval positronen, uitzendt. Als een elektron en een positron bij elkaar komen (annihilatie) komt

er energie in de vorm van 2 gammafotonen vrij die worden gedetecteerd door een PET-camera. Als twee fotonen tegelijk worden gedetecteerd door twee detectoren die 180 graden tegenover elkaar liggen, zijn ze afkomstig van het verval van hetzelfde positron, dat zich dus op een rechte lijn tussen de detectiepunten moet hebben bevonden. Uit het tijdsverschil tussen het detecteren van de beide gammafotonen kan berekend worden waar op de rechte lijn de annihilatie plaatsvond, licht gaat echter zo snel dat zelfs moderne detectorringen een veel betere hoek- dan afstandsnauwkeurigheid hebben. Een groot aantal van dergelijke vervalgebeurtenissen samen, geobserveerd vanuit verschillende richtingen door een ring van detectoren kan door een computer worden samengesteld tot een driedimensionaal beeld. Het driedimensionale beeld heeft een oplossend vermogen van enige mm. De meeste PET-radionucliden hebben een korte halfwaardetijd, en worden kort voor de toepassing geproduceerd in een cyclotron. Het meest bekende voorbeeld van een dergelijk radionuclide is ¹⁸F. Met dit radionuclide wordt b.v. FDG gemerkt (¹⁸F-fluordesoxyglucose), waarmee de glucoseconsumptie in het lichaam zichtbaar gemaakt kan worden. Andere bruikbare radionucliden zijn koolstof (¹¹C), zuurstof (¹⁵O) en stikstof (¹³N). De toepassing van PET is afhankelijk van de aard van de stof die wordt gekozen. Die keuze wordt bepaald door het proces en/of het weefsel dat zichtbaar gemaakt moet worden. PET biedt in vergelijking met SPECT een betere sensitiviteit, betere resolutie en de mogelijkheid om de onderzochte processen nauwkeurig te kwantificeren. De PET-techniek wordt vooral beperkt door infrastructurele en logistieke randvoorwaarden: vanwege de zeer korte halfwaardetijd (van minder dan twee uur tot zelfs enkele minuten zijn vrij gebruikelijk) moet een cyclotron ter plaatse of op geringe afstand beschikbaar zijn

In onderstaande tabel (zie Tabel 2) wordt een overzicht gegeven van de verschillende beeldvormingstechnologieën, de resolutie die ermee bereikt wordt en de voor- en nadelen.

Tabel 2 Overzicht karakteristieken beeldvormende technieken

Beeldvorming	resolutie	Gebaseerd op	voordeel	nadeel
CT	0.3 mm	Röntgen	Visualisering van afwijking in bot en organen	Stralingsbelasting
MRI	0.3 mm	Magnetisme	Goed beeld van zachte weefsels	Kosten, en interferentie van magnetisme (met bijv. bij pace makers)
SPECT	7 mm	Gamma straling	Metabolisme en functionele processen	Lage spatiele resolutie
PET	4 mm	Gamma straling	Metabolisme en functionele processen	Kosten en beschikbaarheid
Echo	1 mm	Geluid	Veilig, weke delen	Beperkt toepasbaar
Optisch	0.01 mm	Licht	Meten activiteit in loop van de tijd.	Zeer geringe doordring-diepte

Technopolis Group

3.1.2 Medische indicatie huidige modaliteiten

De keuze voor één van de verschillende beeldvormingstechnologieën hangt af van de mogelijke of vermoede aandoening. En die medische indicatie kan in sommige gevallen met maar één technologie worden aangetoond. Echter, wanneer het nog niet

precies duidelijk is wat er aan de hand is, staan er meerdere technieken ter beschikking, en worden vaak ook meerdere technologieën gebruikt om de diagnose te bevestigen. Vandaar dat in het onderstaande overzicht van indicaties enige overlap voorkomt. Een neuroloog bijvoorbeeld kan verschillende beeldvormende technologieën gebruiken om een afwijking aan te tonen; welke modaliteit gekozen wordt hangt doorgaans af van de expertise van de neuroloog zelf, de expertise van de in het ziekenhuis aanwezige staf en de aan- of afwezigheid van specifieke modaliteiten. Verder speelt een rol dat nucleaire geneeskunde en radiologie twee aparte medische disciplines zijn die respectievelijk verantwoordelijk zijn voor SPECT/PET (nucleaire geneeskunde) en CT, MR en de conventionele röntgen en echoscopie (radiologie). In de meeste ziekenhuizen opereren deze afdelingen gescheiden terwijl in een aantal ziekenhuizen deze afdelingen zijn geïntegreerd. In sommige ziekenhuizen is de ene discipline sterker dan de andere, en dit verandert ook in de tijd wanneer nieuwe staf wordt aangesteld. Onderstaande lijst met indicaties moet worden bezien in het licht van bovenstaande.

- Indicaties voor CT (niet uitputtend)

Oncologische indicaties van velerlei aard, zowel voor stadiëring als in de follow-up, longaandoeningen, afwijkende urinewegen, complexe skeletaandoeningen, bottumoren, controle van shunts van de lever, afwijkingen in de nek, verdachte zwellingen in de buikholte.

- Indicaties voor MRI (niet uitputtend)

Hersendiagnostiek o.a bij tumoren, ischamie (zuurstof gebrek), arteriografie (vaten), demyelinisatie (van de zenuwen), trauma, dementie, infectie. Hernia, ruggenmergafwijkingen en botontsteking, myocard(hart)infarct, cardiomyopathie (ziekte van de hartspier), ziekte van hartkleppen, nier bijnier, bekken (prostaat en baarmoeder), zwellingen en tumoren van weke delen, aandoeningen van de zachte delen van gewrichten, oogzenuwblokkades.

- Indicaties voor SPECT (niet uitputtend)

Localisaties en uitgebreidheid van specifieke tumoren, schildklierafwijkingen, skeletafwijkingen, ontstekingen of infectie, doorbloeding van de hartspier, hartfunctie, hersenafwijkingen, w.o. de ziekte van Parkinson.

- Indicaties voor PET (niet uitputtend)

Vooral in het kader van stagering en follow-up van longkanker en kwaadaardige lymfklierziekten, darm carcinoom, hoofd-hals tumoren, , onverklaarde longhaarden, melanoom, slokdarmcarcinoom, eierstoktumoren, schildkliertumoren, cardiologie (vitaliteit van hartspierweefsel), neurologie (dementie)

3.2 Productie van radiofarmaca

3.2.1 De huidige situatie

Verspreid over de hele wereld staan ongeveer 100 onderzoeksreactoren die isotopen produceren, de meeste hiervan zijn echter niet geschikt en worden niet gebruikt voor medische toepassingen. De bevoorrading van de totale medische markt voor Molybdeen/Technetium wordt gedomineerd door een handjevol reactoren. Tabel 3 geeft een overzicht van de reactoren die Molybdeen produceren dat voor medische toepassingen gebruikt wordt (de grijs gemarkeerde rijen geven het Europese aandeel weer). De tabel bevat twee schattingen, te weten die van NRG uit 2002 en een schatting uit 2008 gemaakt voor het Nuclear Engineering International.

Tabel 3 Overzicht van de mondiale productiecapaciteit van Molybdeen-99; het Europese aandeel is grijs gemarkeerd.

NRG, 2002		NEI, 2008	
<i>Reactor</i>	<i>Aandeel</i>	<i>Reactor</i>	<i>Aandeel</i>
NRU (Ca)	45 %	NRU (Ca)	38%
HFR (EU/NL)	27 %	HFR (NL)	26%
Safari-1 (SA)	9%	Safari-1 (SA)	16%
BR2 (Be)	8%	BR-2 (Be)	16%
HIFAR (Aus)	2%	Rest v/d wereld	4%
OSIRIS (F)	2%		
FRJ2 (D) ⁵	2%		
Overig	5%		

NRG, 2002 & L. Kid, Nuclear Engineering International, 2008

In de Europese context is de HFR een essentiële reactor, aangezien deze in ongeveer tweederde van de Europese vraag en meer dan een kwart van de mondiale vraag naar Technetium voorziet (zie Tabel 3,). De HFR is een grote producent omdat de reactor voldoet aan twee belangrijke voorwaarden. Voor een goed voorzieningssysteem van reactorisotopen voor medische toepassing zijn een hoog aantal operationele uren en een goede infrastructuur beide van belang. Operationele uren zijn van belang omdat een redelijk constante aanvoer van isotopen benodigd is, mede in verband met de vervaltijd van Molybdeen. Bovendien dient de infrastructuur rond de reactor sterk ontwikkeld te zijn, zodat de isotopen snel verwerkt (volgens Good Laboratory Practice richtlijnen) en verder vervoerd kunnen worden naar ziekenhuizen. Molybdeen heeft een halfwaardetijd van 66 uur. Dat vereist dat de isotopen binnen enkele dagen bij de ziekenhuizen afgeleverd zijn. De HFR is op beide punten één van de gunstigste reactoren ter wereld. De HFR is relatief zeer vaak operationeel, en in Nederland is er een sterke infrastructuur en een dichte bevolking zodat alle ziekenhuizen snel genoeg bereikbaar zijn. In internationaal perspectief is de ligging van Nederland i.h.a. en die van de HFR in het bijzonder (namelijk in de buurt van Schiphol) een belangrijk aspect in de relevante positie van de HFR op de Europese markt.

Afgezien van het absolute belang van het productieaandeel van de HFR, wordt het van belang geacht om een aanzienlijke productiecapaciteit van verschillende reactoren op Europees grondgebied te hebben. Ten eerste omdat de isotopen binnen bereik dienen te zijn in verband met de vervaltijden van de isotopen. Ten tweede om als EU zelfvoorzienend te zijn in radiofarmaca. Volledige afhankelijkheid van landen buiten de EU wordt als onwenselijk gezien.

Voor zowel Nederland als de rest van Europa is de HFR momenteel van groot belang om de huidige capaciteit voor de productie van isotopen met medische toepassing in stand te houden om zo over voldoende reactorisotopen te beschikken voor medische beeldvorming⁶.

⁵ De Forschungsreactor Jülich is inmiddels gesloten.

⁶ Rapportage over de gevolgen van de (langere) sluiting van de hoge flux reactor in Petten voor de voorziening van radio-isotopen voor medische toepassingen. Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2002.

3.2.2 De toekomst

In de laatste tien jaar is het gebruik van Technetium met 50% gestegen en het is de verwachting dat deze stijging de komende jaren door zal zetten⁷. NRG verwacht de komende jaren een matige stijging in de Europese afzet. Buiten Europa verwacht NRG eveneens een stijging van het gebruik van Technetium, met name buiten de Verenigde Staten. De stijgende welvaart in de zich ontwikkelende landen zal leiden tot een grotere vraag naar nucleaire beeldvorming en dus zal dit leiden tot hogere druk op de wereldmarkt voor Technetium. Hoewel NRG verwacht dat de betreffende landen op termijn zelfvoorzienend zullen worden, verwachten ze in overgangsfasen (tussen toenemend gebruik en het opzetten van productie) een extra grote afname.

Er dreigt op termijn dus een tekort aan medische isotopen producerende reactoren. Dat blijkt nu al als er (steeds regelmatig) onderhoudswerkzaamheden zijn aan de bestaande reactoren. De huidige top-4 van reactoren verantwoordelijk voor 96% van de molybdeenproductie zijn reeds oude reactoren. Deze zijn in gebruik genomen in de jaren '50 of '60 van de vorige eeuw⁸. Naar alle waarschijnlijkheid zullen deze reactoren een niet al te lange levensduur meer hebben. Veiligheidsoverwegingen zorgen er regelmatig voor dat reactoren tijdelijk onderhoud nodig hebben en uiteindelijk zullen deze reactoren gesloten worden.

De aanwas van nieuwe geschikte reactoren is bovendien niet groot. In Noord-Amerika staat er geen nieuwbouw van reactoren gepland. In de V.S. wordt er wel verkennend onderzoek verricht naar de mogelijkheid om enkele reactoren om te bouwen, zodat ze kleine hoeveelheden Technetium kunnen produceren⁹. In Frankrijk is de bouw van de Jules Horowitz reactor gestart, waarvan de ingebruikname staat gepland voor 2014. De reactor kan ongeveer een kwart van het Europese gebruik van het huidige gebruik van Technetium voor zijn rekening nemen, maar zal dus niet genoeg produceren om het wegvallen van de huidige reactoren op te vangen. Voor meer informatie over de productie van radiofarmaca wordt verwezen naar het onderzoeksrapport van het Reactor Instituut Delft, dat in opdracht van VROM gelijktijdig aan deze studie is uitgevoerd, of internationale publicaties ^{10,11,12}.

3.3 Gebruik van radiofarmaca door de respondenten

In paragraaf 3.1.2 is aangegeven voor welke medische toepassingen de verschillende modaliteiten geschikt zijn. Hieruit wordt echter niet duidelijk wat de meest belangrijke modaliteiten voor bepaalde aandoeningen zijn. Via de enquête is aan de respondenten gevraagd voor welke aandoeningen zij een bepaalde beeldvormende techniek gebruiken. De respondenten konden per categorie 100% verdelen over de verschillende modaliteiten voor de volgende categorieën van aandoeningen: cardiologie, oncologie, neurologie, botskans en overige beeldvorming van organen.

⁷ L. Kid, 2008. Cures for Patients. Nuclear Engineering International.

⁸ NRU: <http://www.nrureactor.ca/html/index.html>

Safari-1: http://www.igorr.com/home/liblocal/docs/Proceeding/Meeting%208/ouo_06.pdf
BR2:

http://www.sckcen.be/SCKCEN_Information_Package_2007/CDROM_files/NL/Info_NL/pdfs/2_Installaties_De_BR2_Reactor.pdf

⁹ Advanced Molecular Imaging and Therapy, 2008. Preliminary Draft Report of the SNM Isotope Availability Task Group

¹⁰ Advanced Molecular Imaging and Therapy, 2008. Preliminary Draft Report of the SNM Isotope Availability Task Group

¹¹ Triumpf, 2008. Making Medical Isotopes.

¹² L. Kid, 2008. Cures for Patients. Nuclear Engineering International.

De modaliteiten die gebruik maken van reactorisotopen zijn planaire nucleaire technologie, SPECT en multi-modale¹³ beeldvormende technieken die SPECT combineren met een andere modaliteit. Om een schatting te maken van de relevantie van reactorisotopen in ieder aandoeningdomein moeten de relatieve bijdrage van planaire nucleaire technologie en SPECT-modaliteiten gesommeerd worden. In de volgende paragrafen zullen deze dan ook uitgelicht worden.

Bij de in de volgende paragrafen gepresenteerde gegevens dient te worden opgemerkt dat het geschetste beeld niet geheel representatief hoeft te zijn voor het gebruik van reactorisotopen in de totale Nederlandse medische praktijk. Onze groep respondenten bestaat uit vooraanstaande artsen/onderzoekers uit academische of topziekenhuizen. Over het algemeen hebben deze respondenten beschikking over meer modaliteiten dan in een gemiddeld perifeer ziekenhuis. Zo hebben ze vaker de beschikking over een PET-scanner met personeel dat deze scanner kan bedienen dan in het gemiddelde Nederlandse ziekenhuis. Ook beschikken deze ziekenhuizen over meer expertise met betrekking tot beeldvormende technieken, wat de keuze voor bepaalde modaliteiten zal beïnvloeden. Tevens bestaat de groep respondenten uit relatief veel nucleair geneeskundigen, waardoor met name deze technologieën een hoog aandeel toegekend zal worden. De expertcommissie schat in dat technologieën die langer in gebruik zijn, en die minder expertise benodigen sterker vertegenwoordigd zullen zijn indien er een beeld gemaakt wordt van het totale gebruik in Nederland. Het gaat hierbij om m.n. echo, CT, MRI, planaire technologieën en SPECT. Echter, er is juist gekozen voor deze groep vanwege het overzicht en de ervaring met beeldvormingstechnologie in kliniek en onderzoek.

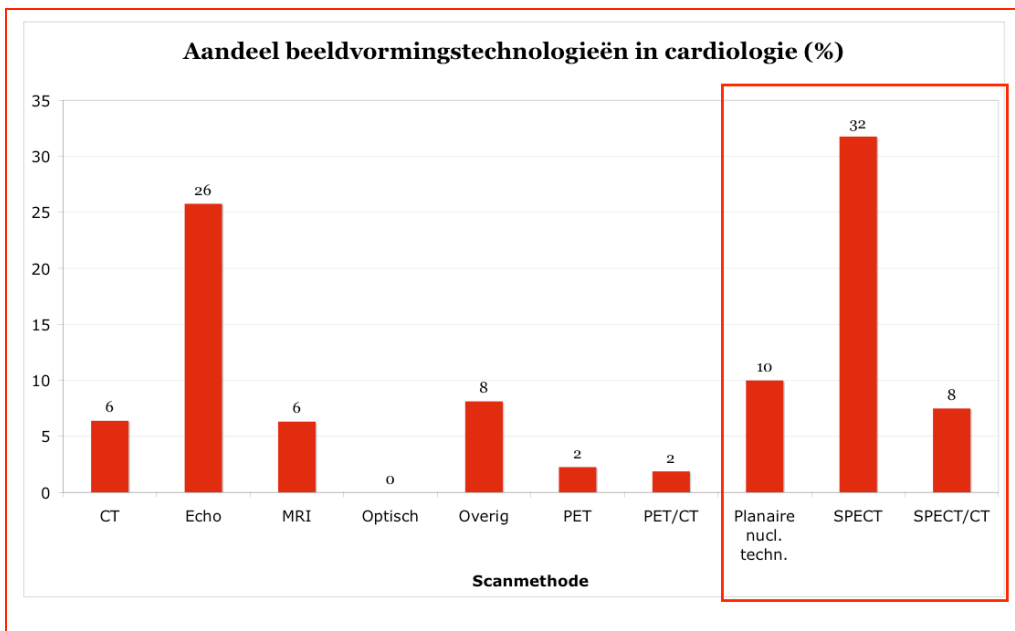
¹³ Multi-modale scanners zijn beeldvormingapparaten die verschillende modaliteiten combineren in één apparaat.

3.3.1 Cardiologie

Figuur 3 toont de uitkomsten van de enquête voor het preferente gebruik van beeldvorming in de cardiologie. De meest dominante modaliteiten in dit domein zijn SPECT en echo. Dat komt volgens de expert commissie goed overeen met de meest gangbare medische praktijk bij veelvoorkomende hartaandoeningen als hartinfarcten of ischaemie. In mindere mate is ook de planaire nucleaire technologie relevant in de cardiologie, evenals MRI en CT; deze laatste twee worden vooral ingezet bij diagnostiek van hartfalen. PET-modaliteiten zijn nog niet gangbaar in de cardiologie.

Onder de respondenten wordt in totaal in 50% van de gevallen gebruik gemaakt van modaliteiten die afhankelijk zijn van reactorisotopen, namelijk 10% planaire nucleaire technologie, 32% SPECT en 8% SPECT/CT.

Figuur 3 Relatieve gebruik modaliteiten in cardiologie; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.



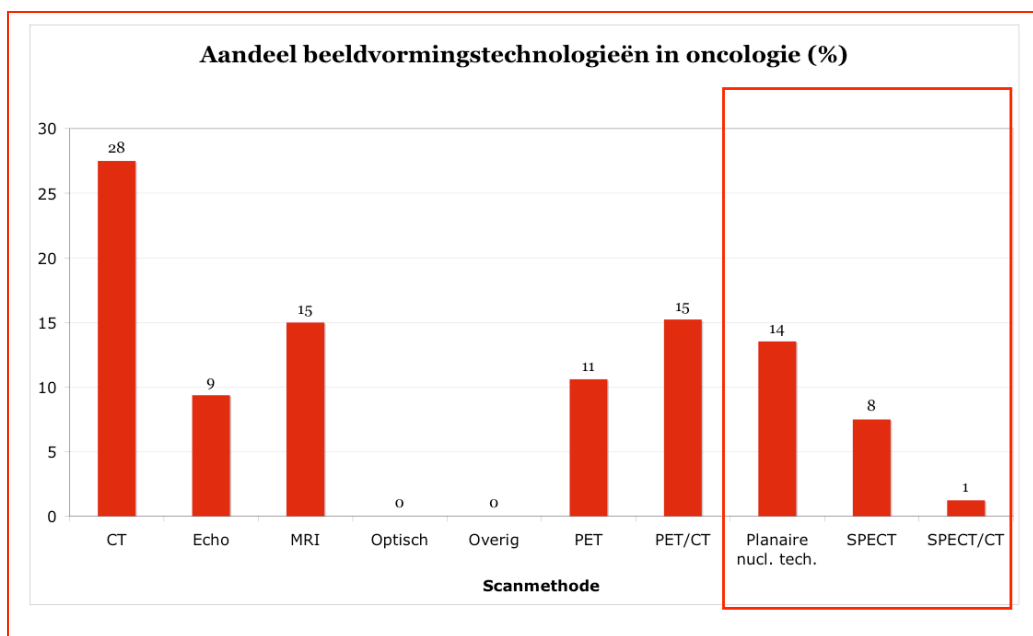
Technopolis Group

3.3.2 Oncologie

Figuur 4 toont het relatieve preferente gebruik van modaliteiten in de oncologie. De meest dominante modaliteit is hier veruit de CT-scan. Ook relevant zijn MRI, PET, PET/CT en nucleaire planaire technologie. De CT is nog altijd de eerste keus als het gaat om een eerste diagnostische verrichting bij verdenking op kanker en bij het vervolgen van de behandeling. Voor verder onderzoek wordt dan een nucleair geneeskundige techniek ingezet om de activiteit van een tumor vast te stellen. Dat kan met SPECT, maar in deze groep respondenten wordt daarvoor al vaak een PET-modaliteit gekozen. Planaire nucleaire technologie is eerste keus als het gaat om het vaststellen van botmetastasen.

Modaliteiten die gebruik maken van reactorisotopen zijn goed voor ongeveer 23% van de verrichtingen bij onze respondenten: 14% bij planaire nucleaire technologie, 8% voor SPECT en 1% voor SPECT/CT.

Figuur 4 Relatieve gebruik modaliteiten in oncologie; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.



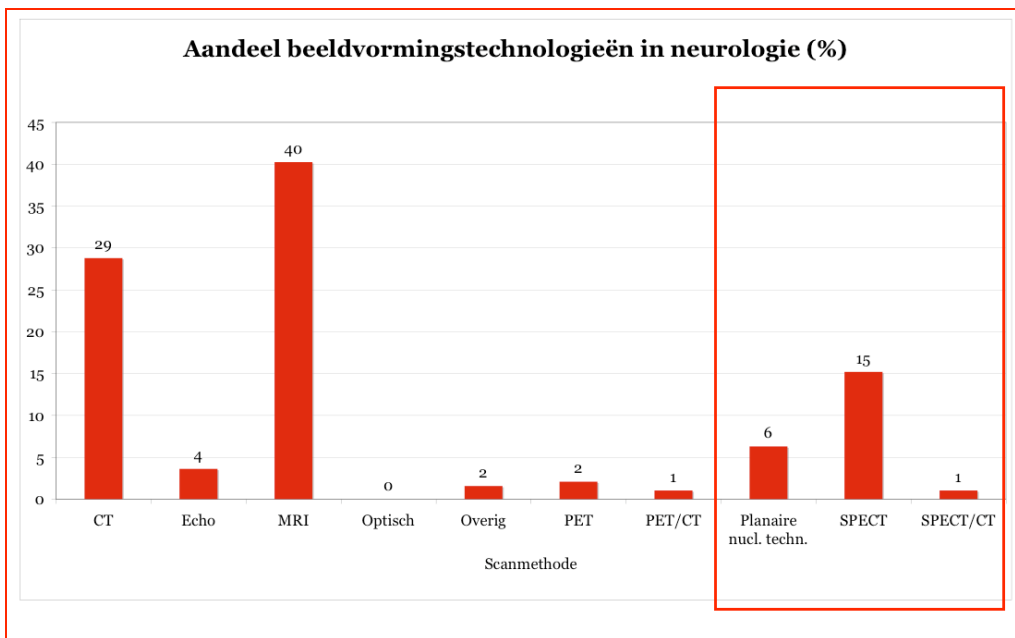
Technopolis Group

3.3.3 Neurologie

Figuur 5 toont het relatieve preferente gebruik van modaliteiten in de neurologie. MRI is hier de dominante modaliteit en in iets mindere mate de CT. Van de overigen modaliteiten wordt alleen SPECT behoorlijk veel toegepast. Dit beeld komt overeen met de gangbare eerste keus bij indicaties voor hersendiagnostiek. Dat MRI een belangrijke rol speelt past bij het feit dat hersenen weke delen zijn. De bijdrage van SPECT wordt verklaard uit het gebruik ervan bij diagnostiek van de ziekte van Parkinson en daarmee verwante aandoeningen en tevens bij dementie.

Reactorisotopen worden in 22% van de gevallen toegepast door de respondenten met de volgende modaliteiten: SPECT (15%), planaire nucleaire technologie (6%) en SPECT/CT (1%).

Figuur 5 Relatieve gebruik modaliteiten in neurologie; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.



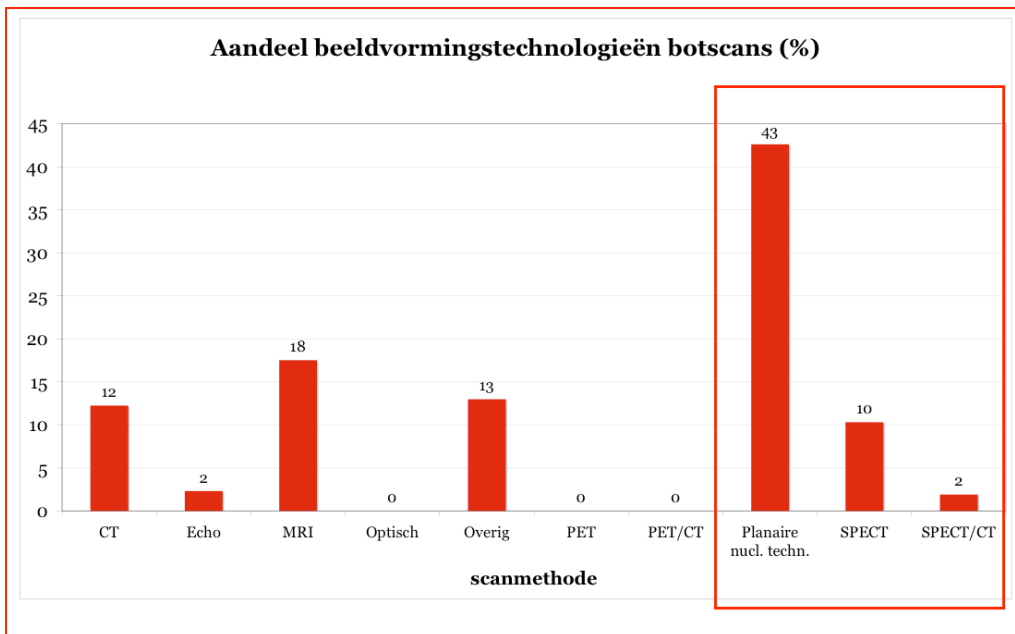
Technopolis Group

3.3.4 Botscans

Voor botscans is planaire nucleaire technologie de dominante modaliteit, de respondenten gebruiken deze in 43% van de gevallen (zie Figuur 6). Andere relevante modaliteiten zijn MRI, CT en SPECT. SPECT wordt vooral gebruikt voor het vaststellen van de exacte locatie van botmetastasen en voor toepassingen in de orthopedie en sportgeneeskunde. Deze uitkomst overlapt mogelijk met de uitkomst van planaire technologie in het oncologie domein en leidt derhalve waarschijnlijk tot een overschatting van het totale aandeel planaire nucleaire technologie. MRI wordt ingezet voor diagnostiek van gewrichten, de weke delen tussen de botten. CT is de technologie van nu, zoals een röntgen foto dat in het verleden was.

Reactorisotopen worden gebruikt in 55% van de gevallen, met name in planaire nucleaire technologie, maar ook in SPECT (10%) en SPECT/CT (2%).

Figuur 6 Relatieve gebruik modaliteiten voor botscans; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.



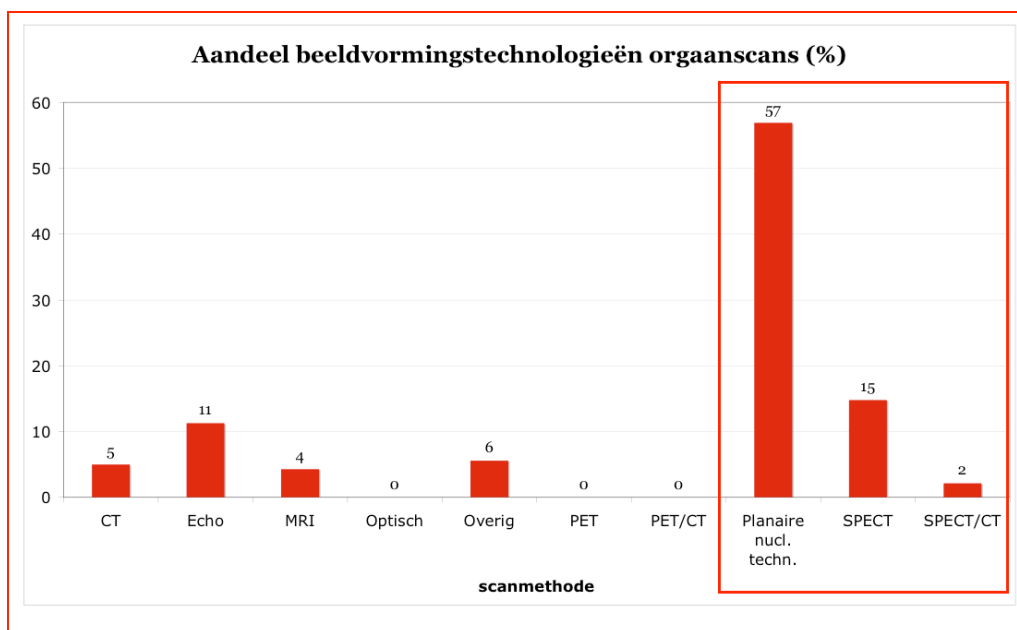
Technopolis Group

3.3.5 Overige orgaanscans

Voor de overige organen speelt planaire nucleaire technologie ook de meest prominente rol, deze wordt toegepast in 57% van de gevallen (zie Figuur 7). Het gaat dan voornamelijk om het vaststellen van de functionele aspecten van organen als nieren en lever. Overige belangrijke modaliteiten zijn echo en SPECT. Ook hier overlapt de uitkomst mogelijk met de uitkomst van SPECT in het cardiologie domein en leidt derhalve waarschijnlijk tot een overschatting van het totale aandeel SPECT

Reactorisotopen spelen voor de overige organen ook een grote rol. In 74% van de gevallen zetten de respondenten modaliteiten in waarvoor reactorisotopen benodigd zijn.

Figuur 7 Relatieve gebruik modaliteiten voor overige organen; de technologieën die gebruik maken van reactorisotopen staan binnen het kader.



Technopolis Group

3.3.6 Therapie

Er wordt geschat dat meer dan 90% van de reactorisotopen voor medische toepassing ingezet worden voor beeldvorming. Het overige deel wordt gebruikt voor therapie, zie Figuur 8 voor een opsomming van isotopen voor therapeutisch gebruik. Hoewel dit domein kwantitatief relatief onbelangrijk is, is het wel van groot belang voor de kwaliteit van de medische zorg en specifiek voor de kwaliteit van leven van een kleinere groep patiënten. Er is bijvoorbeeld geen alternatief voor de behandeling met jodium-131 van patiënten met schildklierkanker. Ook in de palliatieve therapie (therapie gericht op symptoombestrijding) zijn de reactorisotopen van groot belang: zij worden ingezet voor pijnbestrijding bij botmetastasen, waar morfine het enige alternatief is.

Figuur 8 Reactorisotopen voor therapeutisch gebruik

Isotoop
Jodium-131
Strontium-89
Iridium-192
Samarium-153
Rhenium-186
Jodium-125
Yttrium-90
Lutetium-177
Holmium-166

NRG, 2002; Technopolis Group

3.3.7 Bevindingen

Reactorisotopen spelen een grote rol in de huidige medische beeldvorming van de respondenten in de cardiologie (50%), voor botscaans (55%) en voor de overige organen (74%). In de oncologie (23%) en de neurologie (22%) is er een minder prominente rol voor reactorisotopen. Als gezegd zijn deze uitkomsten mogelijk niet geheel representatief voor de gemiddelde Nederlandse situatie, maar geeft het een beeld van de stand van zaken bij de academische en topziekenhuizen (STZ-ziekenhuizen). Hier komen overigens wel veel patiënten. In de algemene Nederlandse situatie zullen de verhoudingen wellicht iets anders liggen. De uitkomst die hier gepresenteerd wordt is de situatie in de klinische praktijk bij de ziekenhuizen die een voortrekkersrol spelen¹⁴

Hoewel therapie slechts een klein aandeel heeft in het totale gebruik van reactorisotopen, spelen ze een kwalitatief belangrijke rol.

¹⁴ Een volledig beeld van het gebruik van de verschillende modaliteiten nu (en in het verleden) is slechts door de productiecijfers van de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde van alle Nederlandse ziekenhuizen op te vragen, onderverdeeld naar modaliteit.

De expertcommissie ondersteunt het beeld wat betreft het gebruik van reactorisotopen. In de oncologie is CT gangbaar, en is PET in opkomst; MRI wordt veel gebruikt in de neurologie, SPECT wordt ingezet voor het bepalen van de functionaliteit van weefsels, maar ook daar is PET in opkomst, en planaire nucleaire technologie voor botscans. CT en MRI wordt algemeen gebruikt op elke afdeling radiologie terwijl in de nucleaire geneeskunde SPECT en planaire technieken in mindere mate dominant zijn. Reactorisotopen zijn daarom momenteel van groot belang voor medische beeldvorming, met name op de genoemde terreinen. Bovendien spelen ze een nog belangrijkere rol in die ziekenhuizen waar men geen beschikking heeft over een PET-scanner. Op dit moment vindt er in een beperkt aantal medische centra (o.a VUmc, UMCG, ErasmusMC, UMC St. Radboud in Nijmegen en het St Antonius in Nieuwegein) veel onderzoek plaats naar PET-toepassingen. In 10 ziekenhuizen is er sprake van uitgebreid PET-gebruik. Los daarvan hebben nog eens 35 ziekenhuizen in principe toegang tot PET technologie.

Uit de verdeling van het gebruik van uiteenlopende modaliteiten voor bepaalde aandoeningen blijkt al dat meerdere modaliteiten inzetbaar zijn voor eenzelfde aandoening. Zoals gezegd in 3.1.2, wordt binnen het beeldvormingdomein verder voor een bepaalde modaliteit gekozen uit medische overwegingen, of afhankelijk van de voorkeur of expertise van de arts en de beeldvormer. In paragraaf 4.1.2 zullen wij verder ingaan op de determinanten die de voorkeur voor een bepaalde modaliteit bepalen.

4. Toekomstverkenning van het gebruik van radiofarmaca in de medische praktijk

Radiofarmaca spelen in het heden een belangrijke rol in de medische praktijk, met name in de diagnostische beeldvorming. In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de toekomstverwachtingen van de specialisten. Hier staat de vraag centraal in hoeverre reactorisotopen in de toekomst ook nog belangrijk zijn; met andere woorden: worden de modaliteiten die gebruik maken van reactorisotopen (SPECT, planair, en multi-modaliteiten) nog toegepast in 2015 en 2025?

4.1 Modaliteiten

4.1.1 Trends

Op basis van de interviews zijn enkele belangrijke trends geïdentificeerd die betrekking hebben op het palet van modaliteiten en die verschuivingen teweeg zouden kunnen brengen. Voor substitutie-effecten zijn de volgende trends van belang:

- **Verbetering van huidige modaliteiten.** De huidige modaliteiten worden nog steeds incrementeel verbeterd. Het betreft met name technologische verbeteringen, zoals het verhogen van de sensitiviteit en resolutie, het verder ontwikkelen van software om deze gegevens te verwerken en parameters te combineren. Uiteindelijk zal hierdoor de kwaliteit van de scans verhogen en kunnen betere diagnoses worden gesteld, of kan de inzetbaarheid van een bepaalde scanner worden verbreed. PET is een goed voorbeeld van een technologie die nog volop in ontwikkeling is. Experts verwachten hier nog grote vooruitgang, bijvoorbeeld door het ontdekken, testen of experimenteren met nieuwe tracers, waardoor de PET-scanner breder inzetbaar zal worden. Maar ook 'oudere' modaliteiten, zoals SPECT ontwikkelen nog volop. Momenteel worden nieuwe kristallen getest en toegepast, waardoor de resolutie van SPECT zal verbeteren. Sommige experts verwachten dat SPECT hiermee de resolutie van PET gaat evenaren, anderen denken het tegendeel.

Uit onze interviews blijkt dat van de huidige modaliteiten PET één van de snelst groeiende is. Zowel een deel van de geïnterviewden van deze studie, als een Canadees expertpanel¹⁵ verwachten dat PET een snellere vlucht zal nemen dan bijvoorbeeld SPECT. Het is echter de vraag of dit zal leiden tot grote verschuivingen van verrichtingen die nu met planaire nucleaire technologie en SPECT gedaan wordt, naar die van PET. Veel van de ontwikkelingen zullen met name gericht zijn op het uitbreiden van de mogelijkheden voor de medische wetenschap, waardoor de diagnose in specifieke gevallen verbeterd wordt, en waardoor PET dus gaat fungeren als een toevoeging (add-on). De geïnterviewden wijzen er ook op dat er totnogtoe nog nooit een modaliteit is verdwenen uit het totale aanbod.

- **Combinaties van modaliteiten.** Parallel aan de verbetering van de modaliteiten is één van de belangrijkste ontwikkelingen het combineren van modaliteiten in één apparaat. Het grootste voordeel van de zogenaamde multi-modale scanners is dat zo'n apparaat informatie kan inwinnen over zowel metabolisme als de ruimtelijke informatie (locatie). Bij het meten van metabolisme met bijvoorbeeld een SPECT-scan is het minder duidelijk wáár

¹⁵ Zie Triumf, 2008.

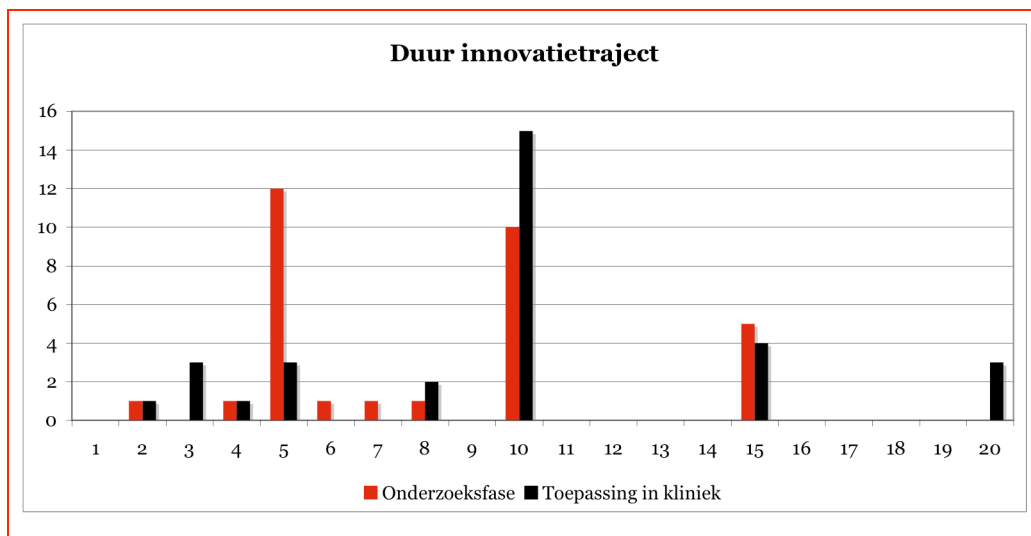
metabole afwijkingen plaatsvinden. Deze informatie kan met een CT-scan beter ingewonnen worden. Door combinatie van deze modaliteiten combineert men de 'best of both worlds'. Momenteel is de PET/CT-scanner een veel verkopende multi-modale scanner. Andere combinaties zijn nog in ontwikkeling, zoals de SPECT/CT-, PET/MR- en SPECT/MR-scanners.

Combinaties van modaliteiten behoeft ontwikkeling aan de technologische kant, vooral op het gebied van de integratie van de twee apparaten. Naast ontwikkeling in fysica, machinebouw e.d. vereist dit ook een sterke ontwikkeling van de software, aangezien er twee datasets met elkaar gecombineerd dienen te worden.

- **Ontwikkeling van nieuwe tracers.** Het opsporen van bepaalde processen (metabolisme) of stoffen (bijv. bepaalde eiwitten) en het weergeven hiervan vereist tracers die zich op de juiste plek in het lichaam hechten en die vervolgens met behulp van een modaliteit kunnen worden weergegeven. Nieuwe tracers werken voor een modaliteit als een 'enabler', ze vergroten de mogelijkheden voor de modaliteiten. Momenteel worden er veel tracers ontwikkeld voor met name PET, maar ook voor andere modaliteiten zijn er hooggespannen verwachtingen over nieuwe tracers. Nano- en bionanotechnologie zijn terreinen waar beloftes zijn voor nieuwe tracers en markers, voor bijvoorbeeld optische, MR of andere modaliteiten. Hoewel nieuwe tracers zouden kunnen leiden tot verschuivingen tussen modaliteiten is het nog niet duidelijk welke modaliteiten hierdoor gestimuleerd gaan worden. In het recent gestarte Center for Translational Molecular Medicine (CTMM) wordt het onderzoek naar biomarkers en beeldvormende technologieën gecombineerd.
- **Ontwikkeling van nieuwe therapieën.** Hoewel reactorisotopen voornamelijk gebruikt worden voor beeldvorming, is er wel degelijk een kwalitatief belang van reactorisotopen voor therapie. Reactorisotopen spelen nu al een belangrijke rol bij de therapie van schildklier en prostaat kanker en palliatieve therapie van botmetastasen. Therapeutische toepassingen lijken snel aan belang te winnen. Zo is men enkele jaren geleden gestart met de eerste toediening van Lutetium-octreotaat aan patiënten. Dit isotoop wordt toegediend aan patiënten met neuro-endocriene tumoren (deze komen voornamelijk voor in de maag, darm en alvleesklier) waar de tumoren schadelijke stoffen verspreiden. De kracht van dergelijke toepassingen schuilt in het feit dat de toegediende stoffen selectief naar het te behandelen proces toegaan in tegenstelling tot uitwendige radiotherapie waarbij het omliggende weefsel ook aan bestraling wordt blootgesteld. Tevens levert de behandeling met Lutetium voor een patiënt een levensverlenging van 4 jaar met een relatief goede kwaliteit van leven op.¹⁶
- **Ontwikkeling van nieuwe apparaten/modaliteiten.** Hoewel er op dit moment nog geen zicht is op een totaal nieuwe modaliteit, dient in een toekomstverkenning dit scenario van 'onvoorziene omstandigheden' ingecalculereerd te worden. In de enquête hebben wij onderzocht hoe lang het duurt voordat een nieuwe vinding zich vanuit het laboratorium ontwikkelt naar preferent klinisch gebruik (zie Figuur 9). Volgens de respondenten is de gemiddelde duur van de eerste onderzoeksfase tot klinisch bewijs gemiddeld 8 jaar. Vanaf dat punt duurt het nog zeker 10 jaar tot preferent gebruik. Indien er in deze toekomstverkenningen dus opties over het hoofd gezien worden, omdat ze nu pas net in ontwikkeling zijn, dan zal het nog zeker 18 jaar duren voordat ze preferent gebruikt worden. Hoewel de schattingen van de experts nogal uiteenlopen, worden de gemiddelden bevestigd in de interviews met de experts uit industrie en de geneeskunde, alsook door de expertcommissie.

¹⁶ http://www.nrg-nl.com/general/nieuws_nl/cms/2008/200801161635.html

Figuur 9 Innovatietraject van eerste onderzoeksfase tot klinisch bewijs (incl. clinical trials) (Rood) en van klinisch bewijs tot preferent gebruik (zwart). Gemiddelde waarde: 8 jaar voor de onderzoeksfase, 10 jaar tot preferent gebruik.

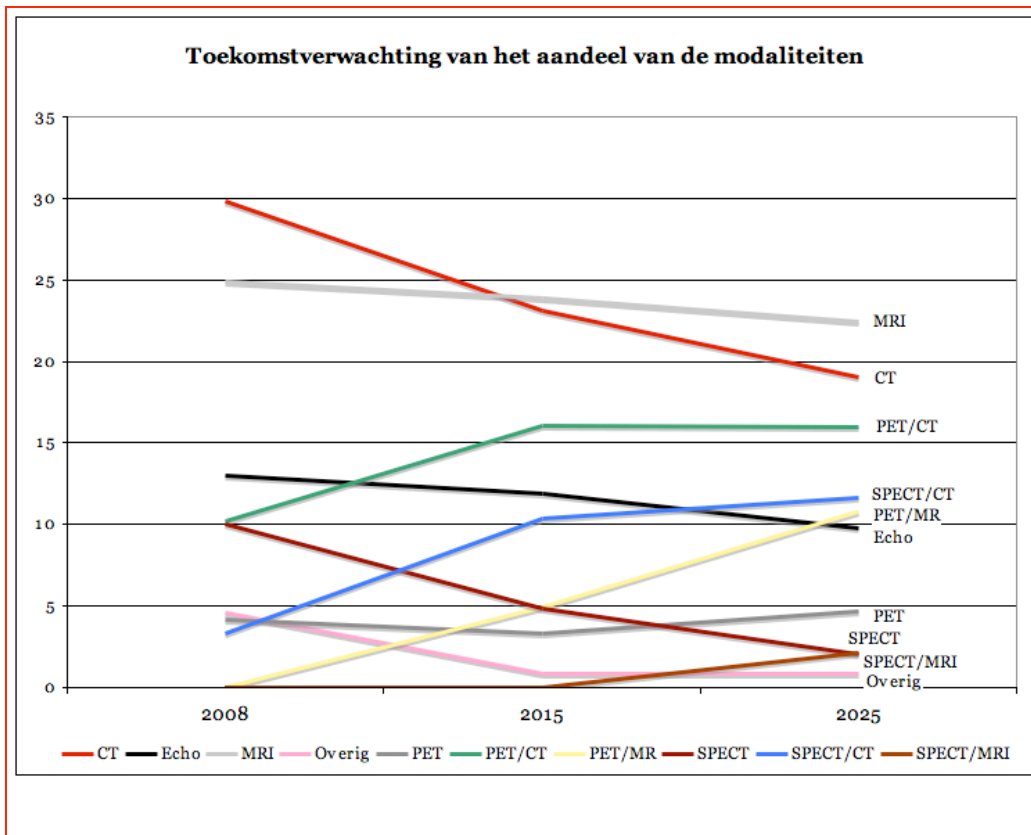


Technopolis Group

4.1.2 Verwachtingen van gebruik

In de enquête hebben we gevraagd naar de verwachting van respondenten betreffende het gebruik van de verschillende modaliteiten in de klinische praktijk. Voorafgaand zijn middels de interviews de alternatieve modaliteiten die een rol (kunnen gaan) spelen bij de medische beeldvorming in kaart gebracht. De respondenten werd vervolgens gevraagd om aan te geven welk aandeel zij verwachten dat een bepaalde modaliteit in zal nemen in het aantal scans in hun klinische praktijk in 2008, 2015 en 2025. De respondenten konden dus 100% verdelen over alle modaliteiten, Figuur 10 geeft de resultaten weer. Bij deze figuur gaat het om het relatieve aandeel van de ene modaliteit ten opzichte van de andere, het gaat niet om absolute aantallen.

Figuur 10 Relatieve aandeel van de modaliteiten over de tijd (n=23)



Technopolis Group

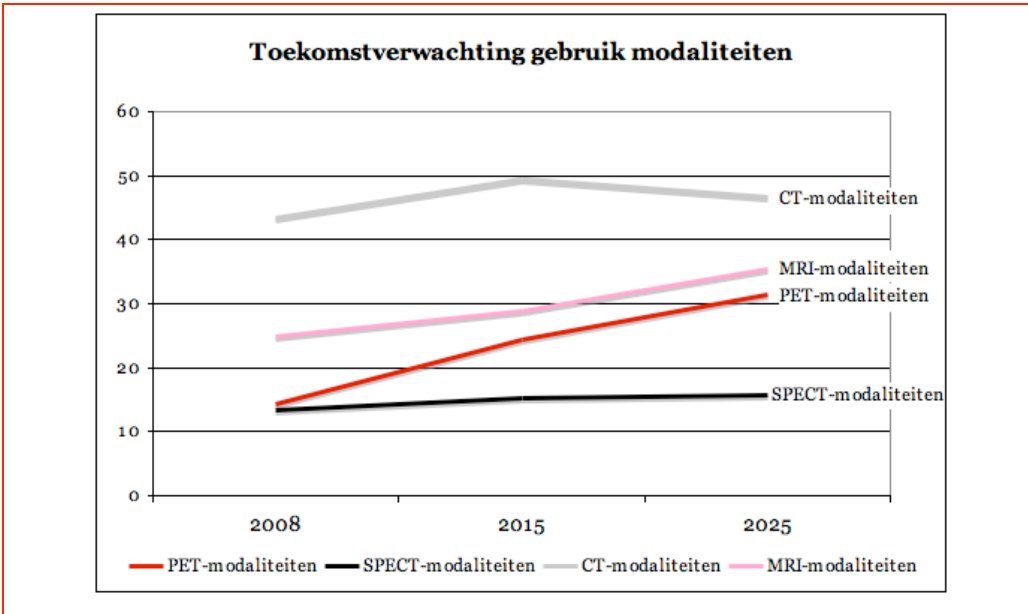
Uit deze toekomstverwachting kunnen de volgende conclusies worden getrokken over de verhouding van de modaliteiten. Onze respondenten verwachten:

- Een relatieve afname van de CT in hun handelingen, die behoorlijk sterk is (meer dan 10% in de periode van 2008-2025)
- Een lichte afname van het aantal enkele MRI (minder dan 3%)
- Een lichte daling van het aantal echo's (ongeveer 4%)
- Een gelijkblijvend aandeel van PET
- Een behoorlijke afname van het aandeel SPECT (ongeveer 7%)
- Een behoorlijke afname van de overigen (m.n. planair, optisch). Dit zijn de modaliteiten die slechts enkele procenten groot geschat werden (ongeveer 4%)
- Een behoorlijke stijging van het aandeel PET/CT (ongeveer 7%)
- Een behoorlijke stijging van het aandeel SPECT/CT (ongeveer 7%)
- Sterke opkomst van de PET/MRI (meer dan 10%)
- Na 2015: opkomst van de SPECT/MRI (ongeveer 2,5% van 2015-2025)

Om de trends uit te lichten van de modaliteiten die gebruik maken van reactorisotopen, zijn in Figuur 11 de percentages van de multi-modaliteiten gesommeerd bij de basis-modaliteiten. Het aandeel van PET/CT is daarbij gesommeerd bij zowel PET als CT en het aandeel SPECT/MRI bij zowel SPECT als

MRI. Hierdoor ontstaat er een beeld van het totale gebruik van de basismodaliteiten, hoewel het totale aantal scans hierdoor boven de honderd procent komt.

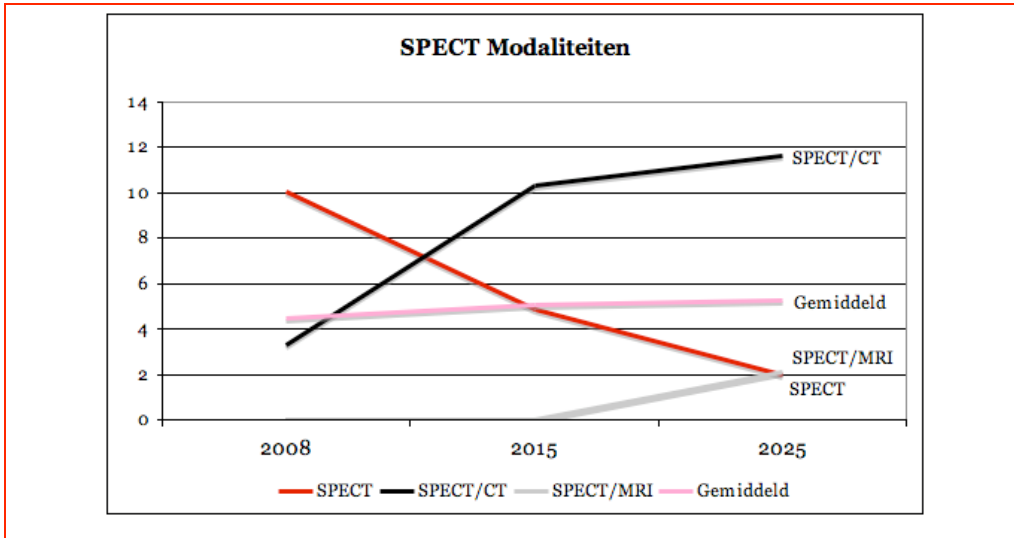
Figuur 11 Aandeel van het aantal scans naar basismodaliteiten (n=23)



Technopolis Group

Uit Figuur 11 blijkt dat de respondenten verwachten dat het gecombineerde gebruik van PET sterk zal stijgen, evenals het gebruik van MRI. De afname van het aantal PET en MRI wordt gecompenseerd door het gebruik van multi-modaliteiten. Het gecombineerde gebruik van CT zal eerst behoorlijk stijgen en daarna weer licht afnemen, ten koste van MRI-multi-modaliteiten. Het aandeel van deze modaliteit zal ongeveer gelijk blijven. De aanzienlijke daling van het aandeel SPECT (zie Figuur 10) wordt gecompenseerd met gebruik van multi-modaliteiten: eerst met name door SPECT/CT en na 2015 door SPECT/MRI. Aangezien SPECT de modaliteit is die reactorisotopen gebruikt wordt het aandeel van SPECT in Figuur 12 nader uitgesplitst.

Figuur 12 Substitutie-effecten van multi-modaliteiten bij SPECT (n=23)



Technopolis Group

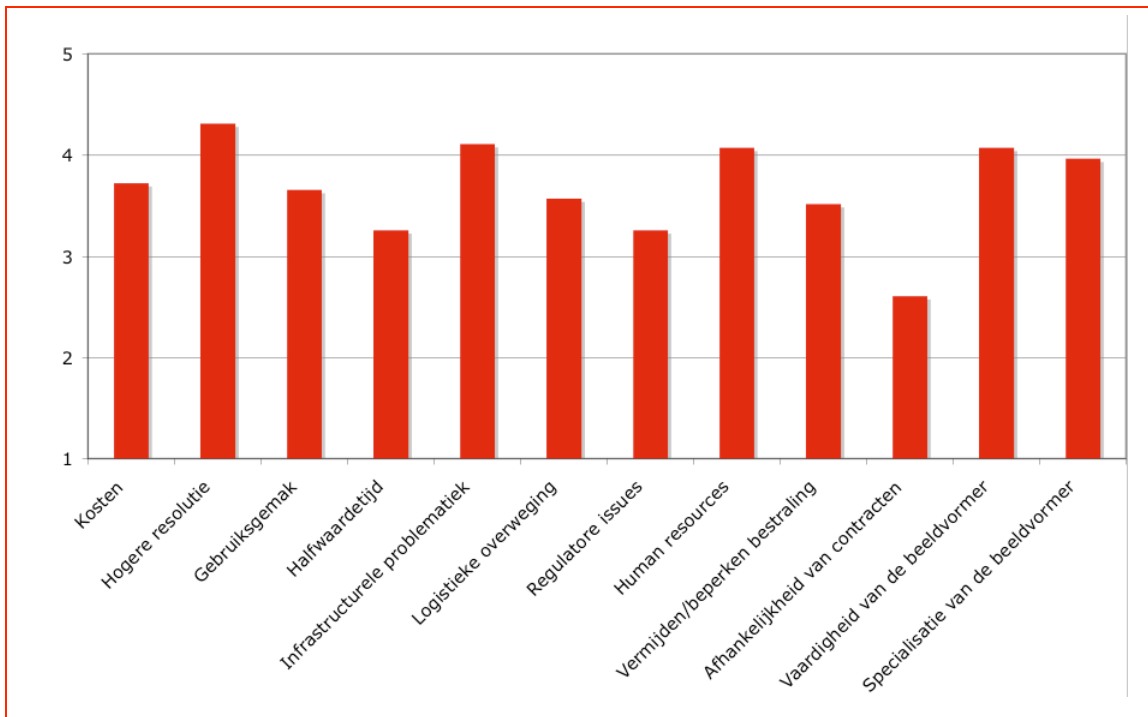
4.1.3 Innovatiedynamiek

Implementatie van innovatieve technologieën wordt gedreven door technologische maar ook door niet-technologische factoren. Technologische factoren betreffen in dit geval onder andere de resolutie. Niet-technologische factoren die samenhangen met nucleaire technologie betreffen de logistieke en infrastructurele problematiek rondom isotopen. Wat reactorisotopen betreft gaat het om de zuivering en opwerking volgens GLP en het vervoer naar ziekenhuizen; wat betreft de PET radionucliden gaat het om eisen aan infrastructuur voor productie in het cyclotron en het vervoer naar ziekenhuizen alsmede goed opgeleid personeel om met deze radionucliden om te gaan. In het medische domein, het ziekenhuis spelen verder verschillende menselijke aspecten een belangrijke rol, zoals de vaardigheid en het specialisme van de beeldvormer en gebruiksgemak, maar ook kosten, contracten en doelmatigheid¹⁷.

Om nu te bepalen welke technologische of niet-technologische factoren bepalend zijn voor de keuze voor een bepaalde modaliteit in de kliniek, is aan de geënquêteerden gevraagd aan te geven welke van die factoren (zeer) belangrijk of onbelangrijk zijn. Figuur 13 laat zien dat de respondenten bijna alle van de aangegeven factoren in meer of mindere mate belangrijk vinden.

¹⁷ PET Gepast gebruik(t), ZonMW Doelmatigheidsonderzoek, januari 2007

Figuur 13 Determinanten die de keuze voor een modaliteit bepalen (1= zeer onbelangrijk, 5 = zeer belangrijk)



Technopolis Group

Hieruit blijkt dat men alleen afhankelijkheid van contracten beoordeelt als minder belangrijk. Van de 4 factoren die men gemiddeld hoger dan 4 (belangrijk) scoort, is alleen de **hogere resolutie** een technologisch driver. Twee factoren hebben betrekking op menselijke aspecten: de **vaardigheid van de beeldvormer** (hangt deels samen met het specialisme van de beeldvormer) en **human resources** in het algemeen. Dit laatste slaat vooral op het hoog gespecialiseerde personeel dat nodig is voor PET modaliteiten. Tenslotte wordt **infrastructurele problematiek** belangrijk gevonden. Dit kan zowel slaan op de leveringsproblematiek van Technetium als op de infrastructurele organisatie van cyclotrons bij ziekenhuizen. Samenvattend kan geconcludeerd worden dat een hogere resolutie een driver is voor de technologie, maar dat menselijke factoren in belangrijke mate het succes van die technologie bepalen. In dit geval betekent het ook dat het tempo van de bredere toepassing van PET vooral afhangt van voldoende geschoold personeel en de infrastructuur. Overigens is de determinant 'kosten' niet nader gedefinieerd; het kan zowel de kosten van een enkele verrichting betreffen, als investeringskosten voor een ziekenhuis om de betreffende technologie in huis te halen.

4.1.4 Samenvatting bevindingen

Op basis van de geïdentificeerde trends (4.1.1) en van de verhoudingen van modaliteiten (4.1.2) kan geconcludeerd worden dat de experts verwachten dat met name PET-modaliteiten sterk zullen toenemen. Zowel industriële als gebruikende geïnterviewden geven aan dat hier momenteel de sterkste ontwikkeling is. De multi-modale ontwikkelingen lijken de opmars van PET te bevorderen.

Het aandeel van SPECT-modaliteiten zal ongeveer gelijk blijven. De hoeveelheid SPECT-scans zal de komende jaren afnemen, het aandeel multi-modaliteiten die SPECT combineert met andere modaliteiten neemt echter toe. De industriële

geïnterviewden geven aan dat er hard gewerkt wordt aan een SPECT/CT-scanner en uit de enquête blijkt dat in de klinische praktijk verwacht wordt dat deze scanner een behoorlijk aandeel gaat krijgen.

Wat betreft de mix aan modaliteiten blijkt dat reactorisotopen een belangrijke functie blijven vervullen. Uit het gelijkblijvende aandeel van SPECT-scans kan worden geconcludeerd dat de relatieve vraag naar reactorisotopen (in verhouding met het totale aantal scans) ongeveer gelijk zal blijven.

Implementatie van een technologie wordt bepaald door zowel technologische als niet-technologische factoren. Bij hun keuze voor een bepaalde modaliteit in de kliniek, blijkt dat een hogere resolutie een driver is voor de technologie, maar dat menselijke factoren in belangrijke mate het succes van die technologie bepalen. In dit geval betekent het dat het tempo van de bredere toepassing van PET vooral afhangt van voldoende geschoold personeel en de infrastructuur

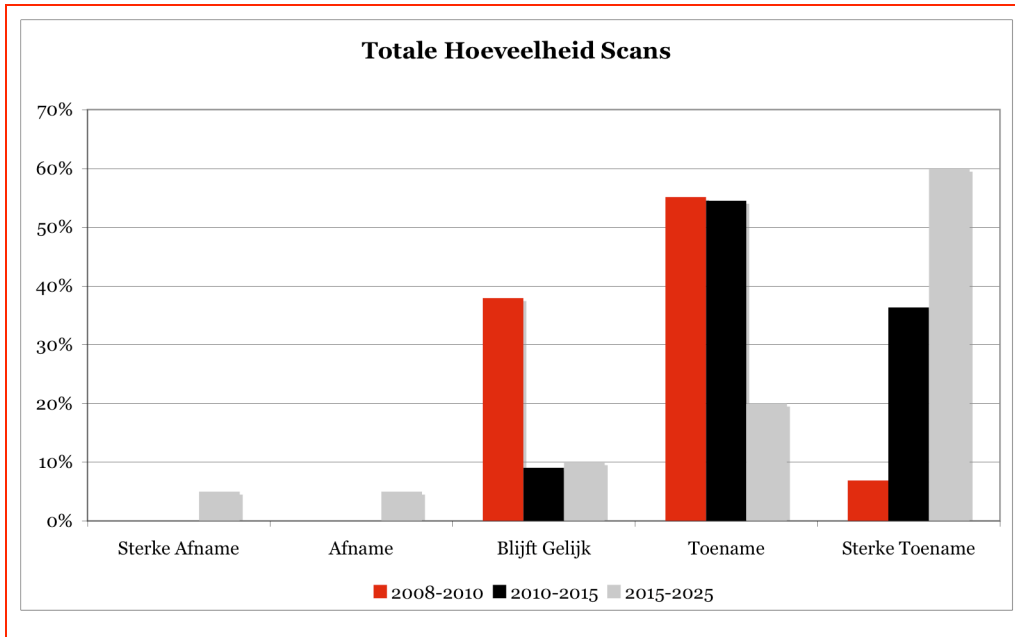
In paragraaf 4.2 zullen we verder ingaan op de verwachtingen van de experts ten aanzien van het gebruik van Technetium in de kliniek.

4.2 Toekomstig Technetium gebruik

4.2.1 Totale hoeveelheid scans

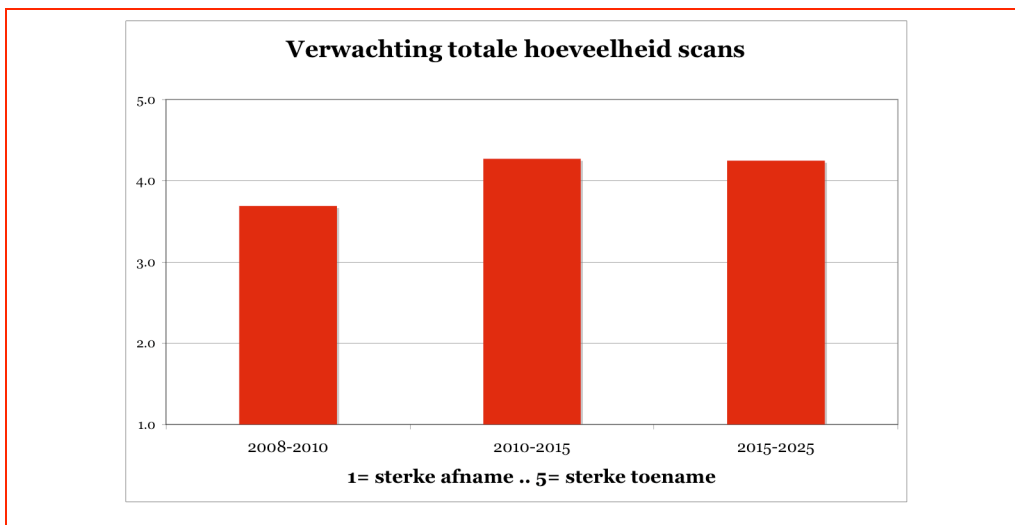
Het totale aantal scans in de geneeskunde zal de komende jaren stijgen. Verhoging van de welvaart leidt tot een hogere levensstandaard, betere medische wetenschap en tot een hogere levensverwachting. Naarmate mensen ouder worden en de vergrijzing toeneemt neemt ook het aantal medische handelingen toe. Bovendien leidt een hogere levensstandaard tot een hoger gebruik van medische technologie. Gecombineerd met een stijgend bevolkingscijfer zal dit leiden tot een toenemend aantal beeldvormingverrichtingen. Deze trend is reeds ingezet, maar met name de vergrijzing en de groei van de bevolking zullen er voor zorgen dat de totale hoeveelheid scans zal blijven stijgen. Dit beeld wordt ondersteund door de schattingen van de experts. Zij verwachten vrijwel unaniem een toename tot een sterke toename van de totale hoeveelheid scans in de tijd. Figuur 14 toont de verwachtingen van de experts over de totale hoeveelheid scans in 2008-2010, 2010-2015 en 2015-2025. Figuur 15 toont dezelfde resultaten maar nu weergegeven als het gewogen gemiddelde van de antwoorden van de respondenten. Vrijwel alle experts verwachten een steeds zekerere toename van het totale aantal scans in de toekomst. Gemiddeld verwachten de experts een toename; voor 2015-2025 verwacht 60% van de respondenten een sterke toename.

Figuur 14 Verwachting van het totale aantal scans in de geneeskunde



Technopolis Group

Figuur 15 Gewogen gemiddelde verwachting van de totale hoeveelheid scans (1 = sterke afname, 5 = sterke toename)

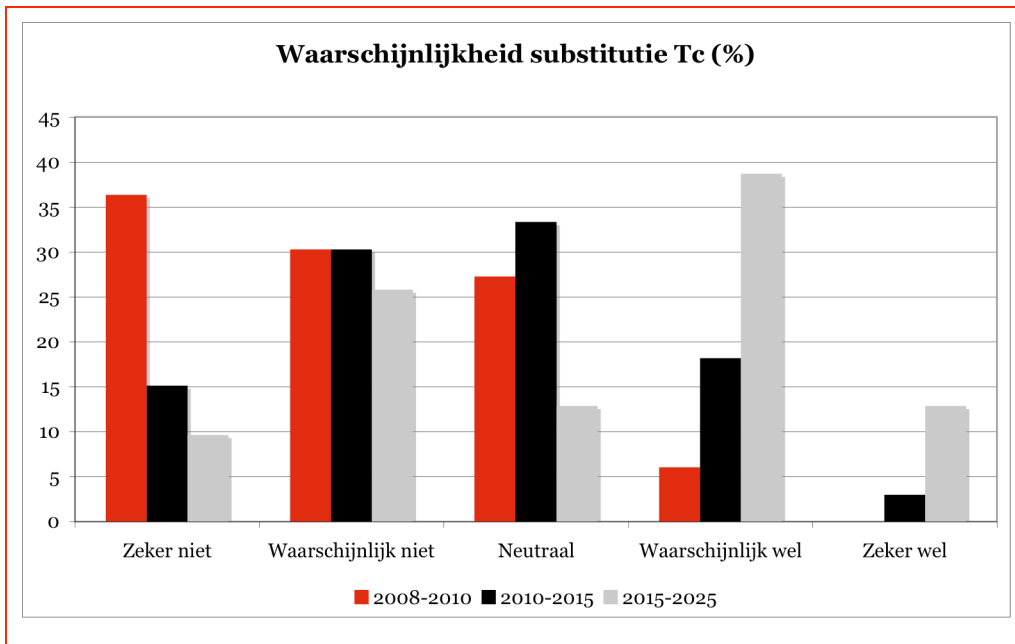


Technopolis Group

4.2.2 Waarschijnlijkheid dat scans met Technetium gesubstitueerd worden door andere technologieën

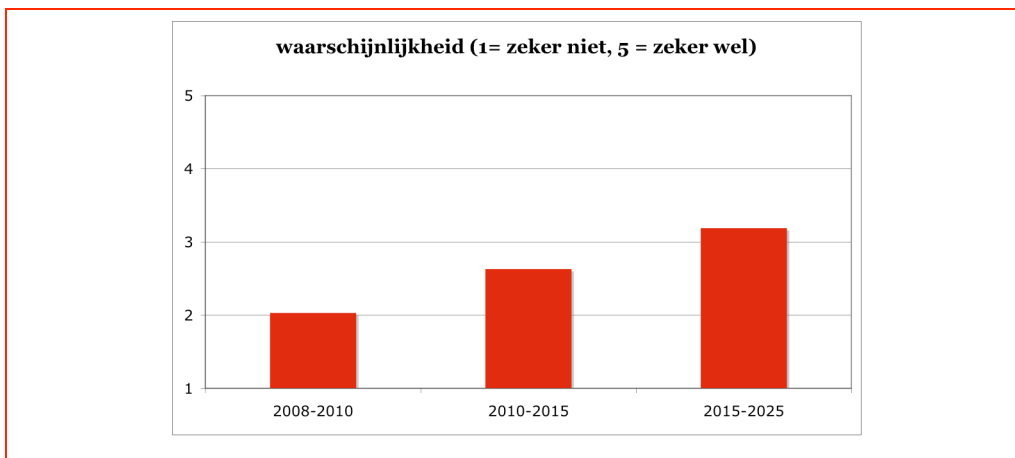
In de enquête is tevens gevraagd hoe waarschijnlijk het is dat Technetium voor een belangrijk deel vervangen zal worden door modaliteiten die geen Technetium vereisen. Figuur 16 toont hoe waarschijnlijk de respondenten het achten dat Technetium gesubstitueerd wordt in de periode tot 2010 (rood), van 2010-2015 (zwart) en van 2015-2025 (grijs). In Figuur 17 wordt het gewogen gemiddelde van deze resultaten getoond.

Figuur 16 Waarschijnlijkheid substitutie van Technetium



Technopolis Group

Figuur 17 Gewogen gemiddelde waarschijnlijkheid substitutie (1= zeker niet, 5 = zeker wel)



Technopolis Group

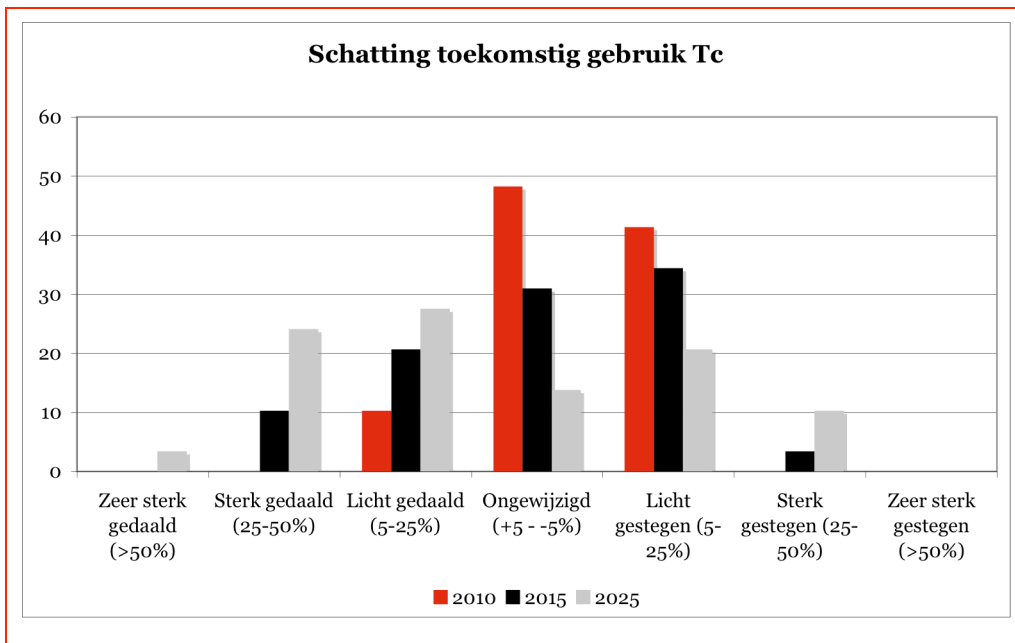
Voor de periode tot 2010 acht 65% van de respondenten het onwaarschijnlijk dat Technetium voor een deel vervangen wordt. Voor de periode van 2010-2015 acht nog steeds 30% van de respondenten dit onwaarschijnlijk, hoewel nu een even groot deel neutraal antwoordt. Verder in de toekomst verwachten de respondenten een steeds grotere kans dat Technetium vervangen wordt. Enerzijds is dit te verklaren uit een toenemende onzekerheid: toekomstvoorspellingen dragen altijd een zekere onzekerheid met zich mee. Dit blijkt uit de steeds minder unanieme beantwoording van de vraag over de tijd: voor de periode 2015-2025 is de spreiding aanmerkelijk groter dan in de eerdere tijdvakken (zie Figuur 16). Echter, het gewogen gemiddelde van de vervanging schuift op van ‘waarschijnlijk niet’ in 2008-2010 naar ‘neutraal’ voor 2010-2015, met een lichte neiging naar ‘waarschijnlijk wel’ in de periode 2015-2025. De gemiddelde waarde schuift van 2.0 in 2008-2010 naar 3.2 in 2015-2025 (zie

Figuur 17). Uit de interviews blijkt dat deze verschuiving met name valt te verklaren uit een inschatting dat andere modaliteiten een hogere functionaliteit zullen hebben in deze periode (zie ook Figuur 10). Nucleair geneeskundigen verwachten met name voor PET grote ontwikkelingen. Experts uit andere gebieden van de medische beeldvorming verwachten doorbraken op het gebied van MRI die metabolismen weer zullen geven. Over deze ideeën bestaat geen consensus. Over het algemeen hebben experts geen totaaloverzicht over al deze toekomstige ontwikkelingen. Uit de gemiddelde schatting blijkt echter dat het gebruik van Technetium licht zal dalen naarmate de tijd vordert.

4.2.3 Toekomstig gebruik Technetium

De waarschijnlijkheid van substitutie is in de enquête verder onderzocht middels een kwantitatieve schatting van het toekomstig gebruik van Technetium. In de enquête is gevraagd hoe groot de experts het gebruik van Technetium in de toekomst schatten ten opzichte van 2008. Figuur 18 toont de verdeling van de schattingen van de experts in procenten.

Figuur 18 Kwantitatieve schatting toekomstig gebruik Technetium, ten opzichte van 2008 (%)



Technopolis Group

Figuur 19 (volgende pagina) toont het gewogen gemiddelde van deze antwoorden.

Figuur 19 Gewogen gemiddelde van kwantitatieve schatting toekomstig gebruik van Technetium



Technopolis Group

Op korte termijn (2008-2010, rood) verwacht bijna 90% van de respondenten dat het gebruik van Technetium licht stijgt of hetzelfde blijft als nu. Gemiddeld is het 105% van het huidige gebruik. Daarna, in de periode van 2010-2015 (zwart) neemt het aantal respondenten dat denkt dat het gebruik zal dalen toe, maar blijft het gebruik gemiddeld evenveel als nu. Voor de periode 2015-2025 (grijs) is, evenals in de vorige vraag, de spreiding in de antwoorden groot. Echter, het gewogen gemiddelde komt uit op een lichte daling van het totale gebruik van Technetium tot 92% van het huidige niveau.

De beantwoording van deze vraag komt overeen met de verwachtingen ten aanzien van substitutie van Technetium.

4.2.4 Samenvatting bevindingen

Alle experts verwachten unaniem een sterke tot zeer sterke toename van het totale aantal diagnostische beeldvormende scans in de toekomst. Dit houdt verband met de toenemende vergrijzing en een groter bevolkingscijfer.

Ten aanzien van de verwachtingen omtrent het vervangen van beeldvormingmodaliteiten die gebruik maken van Technetium, is er voorlopig nog geen grote verandering (substitutie) te verwachten. Voor de periode na 2015 zijn de experts verdeeld in hun mening; echter het gemiddelde verschuift wel van 'waarschijnlijk niet' naar min of meer neutraal, met een lichte neiging naar 'waarschijnlijk wel' in 2025.

Ook in het totale gebruik van Technetium is deze trend zichtbaar: de aankomende jaren zal het gebruik van Technetium zeker niet dalen, eerder licht toenemen. In de

periode van 2015-2025 verwachten dat de experts dat het gebruik van Technetium heel licht (<10%) zal dalen, maar de spreiding in de verwachtingen is groot.

4.3 Therapie

Wat betreft het gebruik van reactorisotopen voor therapie, zijn de uitkomsten van de enquête eenduidig (zie Figuur 20). Het huidige gebruik van Jodium en Iridium zal niet veel toenemen (weergegeven met 0). De experts verwachten echter wel een toename in het gebruik van Lutetium-177 en Yttrium-90, en deze toename zal zich reeds nu gaan inzetten, en blijven voortzetten tot ver na 2015 (weergegeven met +). Ook het gebruik van Holmium-166 en Samarium 153 zal toenemen, maar dat vindt plaats na 2010. Hier komen de verwachtingen van de experts overeen met de resultaten uit de interviews en de literatuur, die zonder uitzondering wijzen op de ontwikkelingen van radiofarmaca voor therapie.

Figuur 20 Verwachting van toepassing van therapie met reactorisotopen

	2008-2010	2010-2015	2015-2025
Jodium-131	0	0	0
Strontium-89	0	0	0
Iridium-192	0	0	0
Samarium-153	0	+	0
Rhenium-186	0	0	0
Jodium-125	0	0	0
Yttrium-90	+	+	+
Lutetium-177	+	+	+
Holmium-166	0	+	0

Technopolis Group

5. Conclusie

Met het onderzoek dat is uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van VROM is getracht antwoord te krijgen op de onderzoeksvragen:

1. *“Wat is de verwachte omvang van beeldvormende technologieën voor medische toepassing in de toekomst, d.w.z. vanaf nu tot aan 2025, en het relatieve aandeel daarin van op Technetium gebaseerde beeldvorming?”*
2. *“Welke nieuwe of opkomende beeldvormende technologieën voor medische toepassingen kunnen de beeldvormende technologie die gebruik maakt van Technetium beïnvloeden of verdringen in de periode tot 2025, zowel kwalitatief als kwantitatief?”*

Op basis van interviews, de resultaten van een online survey en validatie door een commissie van experts kan geconcludeerd worden dat:

Huidige ontwikkelingen

- Er is momenteel een scala aan beeldvormingmodaliteiten beschikbaar (CT, MRI, SPECT en PET) die elk specifieke toepassingen hebben in het medisch domein. Technetium wordt gebruikt voor SPECT en planaire technologie; deze modaliteiten worden preferent gebruikt bij het maken van botscans (inclusief botmetastasen in de oncologie) en bij orgaanscans (inclusief hartspierdoorbloeding en hartfunctie in de cardiologie).
- In opkomst zijn de multi-modaliteiten waarbij combinaties van nucleaire en radiologische technieken in één apparaat verenigd worden. Voor de toekomst worden er verschuivingen verwacht in het gebruik van de modaliteiten, waarbij men een afname voorziet van de enkelvoudige modaliteiten ten gunste van de multi-modaliteiten.
- Op dit moment is er geen nieuwe technologie in beeld die het gebruik van Technetium zou kunnen beïnvloeden. Mocht die er wel zijn, dan verwachten de deskundigen dat het minimaal 18 jaar duurt voordat deze preferent gebruikt kan worden in de klinische praktijk. Daarbij komt dat ‘oude’ technieken meestal niet verdwijnen.
- Hoewel hoge resolutie van beeldvormende modaliteiten een belangrijke technologische driver is, bepalen menselijke factoren in belangrijke mate het succes van een technologie.

Verwachtingen

- Er wordt een sterke toename van PET-modaliteiten verwacht, vooral in de combinatie met CT of MRI. Mede vanwege de hoge resolutie zullen de huidige toepassingen voor PET uitgebreid worden, maar waarschijnlijk niet ten koste gaan van het totale aandeel SPECT modaliteiten. Het tempo van de ontwikkelingen rond PET is mede afhankelijk van de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca, benodigde infrastructuur en expertise.
- Het relatieve aandeel SPECT-modaliteiten blijft waarschijnlijk gelijk, maar de enkelvoudige SPECT wordt op termijn vervangen door SPECT/CT en later SPECT/MRI (nu nog niet beschikbaar).
- De experts zijn ervan overtuigd dat het totale aantal scans (sterk) zal toenemen in de toekomst. In de afgelopen jaren is deze stijging al ingezet.

- De experts achten het tevens onwaarschijnlijk dat beeldvorming met gebruik van Technetium op middellange termijn (tot 2015) vervangen wordt door andere technologieën; mogelijk neemt het iets af in de periode van 2015-2025. Dat blijkt ook uit de verwachtingen over het totale gebruik van Technetium: Dat blijft voorlopig gelijk, maar neemt licht af (<10%) in de periode 2015-2025. Een aantal experts geeft tevens aan dat er tot op heden nog nooit een beeldvormingmodaliteit vervangen is, zelfs de conventionele röntgenfoto's worden nog steeds gebruikt, het totale palet van mogelijkheden is in de loop der tijd alleen verder uitgebreid.

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de vraag naar radiofarmaca die geproduceerd worden in een kernreactor zal blijven bestaan tot 2025. Op het gebied van de nucleaire geneeskunde verwachten de experts dat de huidige snelle ontwikkeling van PET zal doorzetten en dat dit een relatieve daling van het gebruik van reactorisotopen zal veroorzaken. Echter, door de lage kosten en relatieve eenvoud van SPECT en planaire nucleaire technologie zullen deze technologieën blijven bestaan en in absolute zin even veel gebruikt worden.

Appendix A

Geconsulteerde personen

A.1. Expertcommissie

Expert	Instituut
Prof. Dr. H.G.M. Rooijmans Emeritus hoogleraar Psychiatrie, oud-voorzitter van de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO)	-
Prof. Dr. Ir. M.A. Viergever Hoogleraar medische beeldverwerking	Image Sciences Institute (ISI), UMC Utrecht
Prof. Dr. A.A. Lammertsma Hoogleraar klinische fysica	Nucleaire geneeskunde & PET research, VUMc Amsterdam
Dr. A. Verzijlbergen Voorzitter Nederlandse Vereniging Nucleaire Geneeskunde	Afdeling Nucleaire geneeskunde, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

A.2. Interviews

Naam		Instituut
H.G.M	Rooijmans	Oud-voorzitter Raad voor Gezondheidsonderzoek
M.A.	Viergever	UMCU
A.A.	Lammertsma	VUMc
H.	Hofstraat	CTMM, UMC
F.	Gerritsen	Philips en TU Eindhoven
P.	Luijten	CTMM, UU, Philips
R. A.	Diericx	RUG
A.M.	Verbruggen	KU Leuven
B.	Van der Schaaf	NRG
A.	Paans	UMCG

technopolis^[group]

Technopolis Group The Netherlands
Herengracht 141
1015 BH Amsterdam
The Netherlands
T +31 20 535 2244
F +31 20 428 9656
E info.nl@technopolis-group.com
www.technopolis-group.com