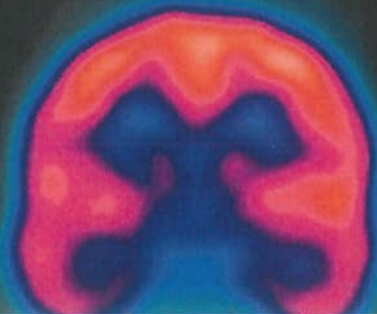
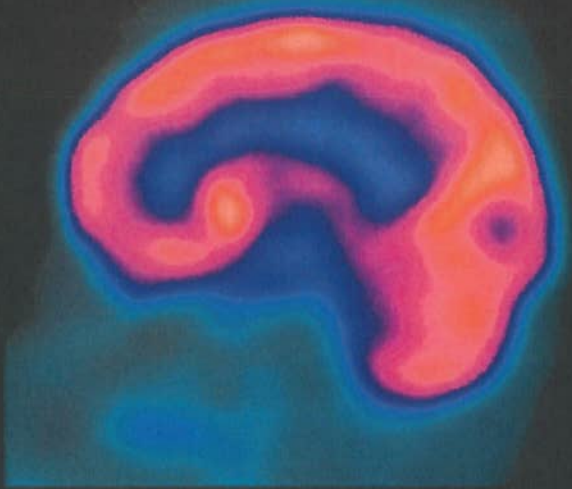




Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Productie en gebruik van *medische radio-isotopen* in Nederland

Huidige situatie en
toekomstverkenning



Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0063

L.P. Roobol (auteur), RIVM
A. van der Reijden (auteur), RIVM
I.R. de Waard – Schalk (auteur), RIVM
H. Bijwaard (auteur), RIVM

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie VWS, in het kader van opdrachten 4.22 van 2016 en 4.30 van 2017

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Productie en gebruik van
medische radio-isotopen
in Nederland**

Huidige situatie en toekomstverkenning

RIVM Rapport 2017-0063

Publiekssamenvatting

Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland

Huidige situatie en toekomstverkenning

Radioactieve stoffen worden gebruikt voor de diagnose en behandeling van verschillende soorten kanker. De meeste van deze zogeheten isotopen worden wereldwijd in zes kernreactoren gemaakt, waarvan er één in Nederland (Petten) staat. De komende jaren zullen in ziekenhuizen over de hele wereld tekorten ontstaan als een van deze reactoren uitvalt: zeker tot 2020 en waarschijnlijk tot 2025. Op de langere termijn zullen isotopen die voor diagnoses worden gebruikt ook met deeltjesversnellers geproduceerd kunnen worden. Het is echter niet zeker of die in voldoende mate en betaalbaar gemaakt kunnen worden om aan de vraag te kunnen voldoen.

Dit blijkt uit een analyse van het RIVM naar het gebruik van radioactieve isotopen voor medische doeleinden in Nederland en de wereldwijde productie daarvan. De analyse is in opdracht van het ministerie van VWS uitgevoerd.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 400.000 diagnostische scans uitgevoerd en 4.000 therapeutische behandelingen met radioactieve isotopen verricht bij mensen met kanker of een andere ernstige aandoening. Voor al deze mensen is een diagnose of behandeling met radioactieve isotopen de beste zorg. Zonder deze isotopen krijgen zij een slechtere of helemaal geen diagnose en therapie. Zij zouden dan korter leven, en meer bijwerkingen of meer pijn hebben.

De radioactieve stof die het meest voor diagnoses in ziekenhuizen wordt gebruikt, technetium-99m, wordt nu alleen in kernreactoren voor commerciële doeleinden geproduceerd. Op termijn kunnen waarschijnlijk ook deeltjesversnellers deze stof op deze schaal maken. Of de ziekenhuizen dit product willen kopen, hangt af van de prijs-kwaliteitverhouding en of het zeker is dat er voldoende van kan worden geleverd. Er blijven ook isotopen over die niet op deze manier kunnen worden geproduceerd.

Op dit moment komt een zeer groot deel van de in de Nederlandse ziekenhuizen gebruikte isotopen uit de reactor in Petten (80 procent). Om de continue levering van isotopen aan Nederlandse ziekenhuizen beter te garanderen zouden nadere afspraken met de producenten over de benodigde levering nodig zijn.

Kernwoorden: isotopen, medische radio-isotopen, diagnostiek, therapie, reactor, deeltjesversneller, leveringszekerheid

Synopsis

Production and use of medical radioisotopes in the Netherlands

Current and projected market demand and production capacity

Radioactive substances are used for the diagnosis and treatment of various types of cancer. Most of these substances – known as isotopes – are made at six nuclear reactors throughout the world. One of these is in Petten, the Netherlands. If one of these reactors ceases production, hospitals throughout the world are expected to experience a shortage of isotopes over the coming years: certainly to 2020 and probably up to 2025. In the longer term, isotopes used for diagnosing will also be produced by particle accelerators. However, it is not certain if enough of them can be produced to satisfy demand or that this can be done at an affordable price.

This has been shown by a study into the use of radioactive isotopes for medical purposes in the Netherlands and their worldwide production, carried out by National Institute for Public Health and the Environment. The study was commissioned by the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport.

Each year in the Netherlands, approximately 400,000 diagnostic scans and 4,000 therapeutic treatments using radioactive isotopes are carried out on people with cancer or other serious conditions. Diagnosis or treatment with radioactive isotopes is the best type of care for all these people. Without isotopes, their diagnosis and therapy would be less good or non-existent. This would mean that their lives would be shortened and they would experience more side effects and pain.

The radioactive substance that is mainly used to make diagnoses in hospitals is called technetium-99m, and is currently only produced for commercial purposes at nuclear reactors. In time, it is probable that particle accelerators will be able to make this substance on this scale. However, the willingness of hospitals to purchase this product depends on the price-quality ratio and whether the supply can be guaranteed. There are also other isotopes that cannot be produced in this way.

Currently, the majority of Dutch hospitals use isotopes that are produced at the reactor in Petten (80 percent). In order to guarantee the continuing supply of isotopes to Dutch hospitals, it will be necessary to make further agreements on the amount required with the producers.

Keywords: isotopes, medical radio-isotopes, diagnostics, therapy, reactor, particle accelerator, supply guarantee

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1	Aanleiding — 11
1.1	Opdrachtschrijving — 11
1.2	Afbakening — 12
1.3	Beperkingen — 12
1.4	Onderzoeksopzet — 12
2	Productie en gebruik van medische isotopen: informatie voor een algemeen publiek — 15
2.1	Inleiding — 15
2.2	(Medische) radio-isotopen — 15
2.2.1	Chemische elementen — 15
2.2.2	Opbouw van een atoom — 15
2.2.3	Radio-isotopen (radionucliden) — 16
2.2.4	Radioactief verval en halveringstijd — 17
2.3	Kernreacties en productie van medische radio-isotopen — 18
2.4	Versneller versus reactor — 18
2.4.1	Inleiding — 18
2.4.2	Reactor — 19
2.4.3	Hoog- en Laagverrijkt uranium — 21
2.4.4	Versneller — 22
2.5	Gebruik van medische radio-isotopen — 24
2.5.1	Diagnostiek met radio-isotopen — 24
2.5.2	Therapie met radio-isotopen — 27
3	Gebruik van medische radio-isotopen in Nederland — 31
3.1	Huidig gebruik van medische isotopen in Nederland — 31
3.1.1	Algemeen huidig beeld — 31
3.1.2	Technetium-99m (Tc-99m) — 31
3.1.3	Jodium-131 (I-131) — 33
3.1.4	Iridium-192 (Ir-192) — 33
3.1.5	Lutetium-177 (Lu-177) — 34
3.1.6	Jodium-125 (I-125) — 35
3.1.7	Holmium-166 (Ho-166) — 35
3.1.8	Yttrium-90 (Y-90) — 36
3.1.9	Erbium-169 (Er-169) — 36
3.1.10	Renium-186 (Re-186) — 36
3.1.11	Strontium-89 (Sr-89) — 36
3.1.12	Samarium-153 (Sm-153) — 37
3.1.13	Renium-188 (Re-188) — 37
3.1.14	Radium-223 (Ra-223) — 37
3.1.15	Rubidium-82 (Rb-82) — 37
3.1.16	Xenon-133 (Xe-133) — 38
3.1.17	Krypton-81m (Kr-81m) — 38
3.1.18	Kobalt-60 (Co-60) — 38
3.1.19	Koper-64 (Cu-64) — 39
3.1.20	Chroom-51 (Cr-51) — 39
3.1.21	Fosfor-32 (P-32) — 39
3.1.22	Goud-198 (Au-198) — 39

3.2	Verschuivingen in de nucleaire geneeskunde en verwachte ontwikkelingen — 40
3.2.1	Algemeen huidig beeld: sterkere groei PET dan gamma/SPECT — 40
3.2.2	Verschuivingen in hartonderzoeken — 41
3.2.3	Verschuiving botscans — 41
3.2.4	Selectieve interne radiotherapie (SIRT) — 42
3.2.5	Palliatieve behandeling van botmetastasen bij prostaatkanker — 42
3.2.6	Radiosynovectomie voor gewrichten — 43
3.2.7	Brachytherapie — 44
3.2.8	Alfa-therapie — 45
3.2.9	Theranostic — 45
3.2.10	PET-tracers Cu-64 en Zr-89 — 46
3.2.11	Y-90 Zevalin — 46
3.2.12	Overige isotopen — 46
3.3	Aanlevering isotopen bij ziekenhuizen — 46
3.3.1	Welke leveranciers — 46
3.3.2	Motivatie leverancier-keuze — 47
3.4	Samenvatting — 47
4	Medische radio-isotopen: technische informatie over productie en distributie — 51
4.1	Inleiding — 51
4.2	Technetium-99m — 51
4.2.1	Inleiding — 51
4.2.2	Generator — 51
4.2.3	Productie- en distributieketen van molybdeen-99 — 51
4.2.4	Productie van molybdeen-99 met deeltjesversnellers — 55
4.3	Overige isotopen — 59
4.3.1	Inleiding — 59
4.3.2	Cyclotron-isotopen en reactor-isotopen — 60
4.4	De ontwikkeling van alternatieve productiemogelijkheden — 61
4.5	Reactoren, versnellers en leveringszekerheid — 62
4.5.1	Zekerheid van levering van molybdeen-99 — 62
4.5.2	Zekerheid van levering van isotopen anders dan molybdeen-99 — 64
5	Beantwoording onderzoeksvragen — 67
6	Conclusies — 71
7	Dankwoord — 75
8	Referenties — 77
9	Bijlagen — 81
9.1	Bijlage 1: diagnostische onderzoeken in Nederland — 81
9.2	Bijlage 2: meest gebruikte radionucliden in 2016 wereldwijd — 85

Samenvatting

In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het RIVM onderzoek gedaan naar het gebruik van radio-isotopen voor medische doeleinden in Nederland en de productie daarvan. De aanleiding voor dit onderzoek vormde het besluit van de ministerraad van september 2016 over ECN en NRG in Petten.

Dit rapport is een nadere uitwerking van een notitie van het RIVM uit 2016 over mogelijke tekorten aan radio-isotopen bij een productiestop van de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten. Het geeft een overzicht van de huidige en toekomstige behoefte aan de diverse isotopen en welke afspraken hierover bestaan tussen leveranciers en afnemers. Het gaat uitgebreid in op de productie van radio-isotopen door reactoren en mogelijke alternatieven, nu en in de komende 10-15 jaar.

Dit rapport bestaat vanwege de beperkte beschikbare tijd voornamelijk uit het inventariseren van bestaande literatuur en het interviewen van diverse deskundigen. Zo is er bijvoorbeeld geen diepgaande vergelijking uitgevoerd van de kosten van verschillende productiewijzen. De interviews zijn gehouden met specialisten (nucleair geneeskundigen en radiotherapeuten), vooral werkzaam in academische en topklinische ziekenhuizen. Ook hebben wij met enkele beroepsverenigingen (zoals de NVNG en de NVRO) gesproken, maar ook met universiteiten (RUG en TUD) en huidige en/of toekomstige producenten van radio-isotopen voor medische doeleinden.

Het beeld dat naar voren komt uit het onderzoek kan als volgt worden samengevat: in Nederland worden jaarlijks ongeveer 400.000 diagnostische en 4.000 therapeutische verrichtingen uitgevoerd met radio-isotopen. Binnen de diagnostiek is technetium-99m met een aandeel van meer dan 80 procent veruit het belangrijkste isotoop; voor therapie zijn de belangrijkste isotopen jodium-131, iridium-192 en lutetium-177. Deze isotopen worden momenteel wereldwijd geproduceerd in zes kernreactoren, waarvan er vijf ouder zijn dan 45 jaar.

Voor de meeste verrichtingen met medische radio-isotopen bestaan geen volwaardige alternatieven. Zonder diagnostische radionucliden zouden er jaarlijks honderdduizenden patiënten in Nederland een slechtere of helemaal geen diagnose krijgen. Zonder therapeutische radionucliden zouden er jaarlijks duizenden patiënten in Nederland een slechtere of helemaal geen therapie krijgen. Daardoor zouden zij korter leven, meer bijwerkingen of meer pijn hebben.

Ons rapport richt zich primair op de behoefte aan isotopen van de Nederlandse medici en hun patiënten. Maar omdat het aantal producenten in de wereld zo klein is, en de producenten onderling samenwerken, was het ook nodig om vraag en aanbod op wereldschaal te beschouwen.

De reactor in Petten is van 1961 en produceert ongeveer 30% van al het technetium-99m in de wereld. Maar ook voor de therapeutische isotopen heeft deze reactor een groot (wereld)marktaandeel. De in de reactor

geproduceerde isotopen worden in een speciale radiofarmaceutische verwerkingsfaciliteit gezuiverd, verwerkt en verpakt. In Europa zijn er daar twee van: een in Petten en een in Fleurus (België). Deze radiofarmaceutische verwerkingsfaciliteiten leveren hun producten aan de ziekenhuizen. De ziekenhuizen kopen hun isotopen het liefst bij een leverancier die een hoge prijs-kwaliteitsverhouding kan garanderen.

Voor de komende jaren verwachten de geïnterviewde deskundigen geen afname in het gebruik van radio-isotopen voor medische doeleinden in Nederland. Voor technetium-99m (diagnostiek) wordt een stabiele of licht toenemende behoefte voorzien. Wereldwijd wordt een sterke groei voorzien voor deze markt, omdat voorzien is dat Azië en Zuid-Amerika een grote economische groei gaan doormaken.

Bij de radionucliden voor therapeutisch gebruik wordt juist een stijging van het gebruik voorzien. Voor jodium-131, iridium-192 en lutetium-177 worden respectievelijk een lichte stijging, een stabiele behoefte en een sterke toename verwacht. Deze drie isotopen worden in reactoren geproduceerd. Voor andere, nu nog minder gebruikte, radio-isotopen (zoals gallium-68, rubidium-82, zirconium-89, yttrium-90, holmium-166 en radium-223) wordt in veel gevallen een (sterke) toename voorspeld. Ook dit zijn overwegend radionucliden die in reactoren geproduceerd worden.

Er lopen verschillende initiatieven om technetium-99m, maar ook andere isotopen die nu met kernreactoren gemaakt worden op commerciële schaal met deeltjesversnellers te gaan maken. Bijvoorbeeld in de Verenigde Staten, in Canada, en ook in Nederland (het Lighthouse initiatief, gestart vanuit ASML). De vraag is echter hoe lang het nog zal duren voordat deze initiatieven technisch zijn uitontwikkeld en op wereldschaal isotopen kunnen gaan leveren. En zelfs dan zullen er isotopen overblijven waarbij productie met een versneller erg moeilijk zal gaan, zoals iridium-192 en lutetium-177.

Zeker tot 2020 en waarschijnlijk tot 2025 zal de markt voor isotopen (zowel voor diagnostiek als voor therapie) fragiel zijn en zouden er bij uitval van één reactor al tekorten kunnen ontstaan. Wat er na 2025 (het jaar dat de HFR vermoedelijk uit bedrijf zal gaan) gaat gebeuren, is nog erg onzeker. Dat hangt af van het beschikbaar komen van nieuwe reactoren of alternatieve productiefaciliteiten.

Er zijn verschillende analyses met toekomstverkenningen beschikbaar, waaronder die van OECD-NEA. Deze analyses geven overzichten van nieuwe productiecapaciteit die binnenkort beschikbaar zal komen. Helaas is er de afgelopen jaren geen nieuwe capaciteit bijgekomen; die capaciteit is zelfs minder geworden. Ook zien wij dat de datum van ingebruikname van veel projecten jaarlijks weer met een jaar vertraagd wordt.

Op dit moment komt een zeer groot deel van de in de Nederlandse ziekenhuizen gebruikte isotopen uit de reactor in Petten (80 procent). Om de levering van isotopen aan Nederlandse ziekenhuizen beter te garanderen, zouden nadere afspraken met de producenten nodig zijn.

1 Aanleiding

Het RIVM heeft in aanloop naar het Ministerraadbesluit van 30 september 2016 betreffende ECN/NRG Petten een notitie opgesteld in opdracht van het ministerie van VWS (Smetsers e.a., 2016). Hierin is op basis van beschikbare literatuur een verkenning gedaan naar de in de Hoge Flux Reactor (HFR) geproduceerde isotopen, het gebruik daarvan en wat de gevolgen zijn voor de gezondheidszorg bij discontinuïteit van de HFR. Het RIVM wordt in deze vervolgoopdracht gevraagd om vanuit een breder perspectief te kijken naar de voorzieningszekerheid van medische isotopen, de mogelijkheden van de *conventionele* productietechnologieën in Nederland (als de HFR/Pallas, cyclotrons en de reactor in Delft) en van *alternatieve* productietechnologieën. Tegelijkertijd zal door raadpleging van de medische beroepsverenigingen een inventarisatie worden gemaakt van de huidige vraag en de te verwachten ontwikkeling van de toekomstige vraag naar medische isotopen.

Bij de productie van medische isotopen spelen de kosten natuurlijk een belangrijke rol. Het opstellen van een volledige *business case* voor de diverse productiewijzen valt echter buiten de scope van dit onderzoek. Er is ook niet onderzocht of er sprake is of kan zijn van zogenoemde *full cost recovery*, waarbij de investeringen in technologie worden terugverdiend met de verkoop van isotopen. Wel worden kwalitatieve uitspraken gedaan over kosten als deze worden onderbouwd door de meningen van de ondervraagde deskundigen.

1.1 Opdrachtomschrijving

Het ministerie van VWS heeft het RIVM de volgende onderzoeksvragen gesteld:

1. Wat is de huidige vraag naar medische isotopen vanuit de Nederlandse zorg?
 - a. Om welke soorten isotopen gaat het en wat is de geschatte hoeveelheid?
 - b. Hoeveel patiënten worden er jaarlijks met medische isotopen behandeld (uitgesplitst naar isotoop)?
 - c. Welke onderzoeken en behandelingen worden er met medische isotopen verricht?
 - d. Bij welke zorginstellingen vinden deze onderzoeken en behandelingen plaats, van wie nemen zij hun medische isotopen af en waar is dit van afhankelijk?
2. Hoe zal naar verwachting van de medische sector de toekomstige vraag (10 tot 15 jaar) naar medische isotopen (omvang soorten en geschatte hoeveelheden) in Nederland eruitzien?
3. Welke internationale verplichtingen zijn er betreffende levering van medische isotopen?
4. Hoe ontwikkelt de internationale productiecapaciteit voor medische isotopen zich de komende 10 tot 15 jaar? Kan de internationale markt de Nederlandse vraag naar medische isotopen voldoende borgen, nu en in de toekomst (10 tot 15 jaar)?

5. Welke huidige productietechnologieën van medische isotopen bestaan er in Nederland? Wat is daarvan de capaciteit (omvang soorten en geschatte hoeveelheden) en welke kansen en beperkingen kent de technologie?
6. Welke (reële) toekomstige productietechnologieën van medische isotopen in Nederland worden er verwacht, wat is daarvan de geschatte capaciteit (omvang soorten en geschatte hoeveelheden) en welke kansen en beperkingen kent de technologie? Schenk in het bijzonder aandacht aan het Lighthouse initiatief vanuit ASML.
7. Aan wie leveren en beogen de toekomstige producenten te leveren in Nederland (farmaceut of direct aan eindgebruiker)? Wat is hun (verwachte) nationale marktaandeel voor de diverse isotopen? Wat zijn hierbij de afhankelijkheden aan wie er wordt geleverd?
8. Hoe ziet het mogelijk verschil in kosteneffectiviteit eruit tussen de toepassing van geproduceerde isotopen en alternatieven?
9. Hoe ziet het mogelijk verschil in effectiviteit, accuraatheid en mate van belasting voor de patiënt eruit tussen de toepassing van geproduceerde isotopen en alternatieven?
10. Zijn er alternatieve methoden voor onderzoek en behandelingen die kunnen worden ingezet waarbij geen gebruik wordt gemaakt van medische isotopen? En zo ja, welke zijn dat dan?

1.2 Afbakening

Dit onderzoek beperkt zich hoofdzakelijk tot de reactornucliden, omdat daarvoor de grootste vraagtekens lijken te bestaan over de leveringszekerheid. De huidige vraag naar deze nucliden in de gezondheidszorg wordt in kaart gebracht, evenals verschuivingen waarbij deze nucliden een rol spelen. We proberen een beeld te schetsen van het toekomstige gebruik van de nucliden.

Ontwikkelingen waarbij uitsluitend nucliden vanuit cyclotrons betrokken zijn (en geen reactorisotopen) worden niet meegenomen, omdat dit in veel gevallen geen mogelijke oplossing biedt bij het eventueel verminderen van reactorcapaciteit. De invulling van dit onderzoek was afhankelijk van de input van het werkveld, beroepsverenigingen en experts.

1.3 Beperkingen

Het gebruik van informatie van derden en experts brengt met zich mee dat wij afhankelijk waren van de openheid, geïnformeerdheid en beschikbaarheid van deze personen.

1.4 Onderzoeksopzet

Het onderzoek heeft zich in hoofdlijnen gericht op drie groepen experts:

1. de ziekenhuizen (gebruikers)
2. de bij dit onderwerp betrokken beroepsverenigingen en
3. de producenten en/of mogelijke toekomstige producenten van medische radio-isotopen.

Er is contact geweest met diverse (meest academische of topklinische) ziekenhuizen en dan vooral de afdelingen waar nucleaire geneeskunde plaatsvindt en radiotherapie (brachytherapie). Daarnaast zijn de

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), de Federatie van Medisch Specialisten (FMS) en de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) benaderd voor hun visie. Verder zijn er gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers van de ANVS, NRG, PALLAS, OECD/NEA, VUmc/Cyclotron BV, Lighthouse (ASML), RUG en TUD.

De gesprekken met de ziekenhuizen waren in de meeste gevallen telefonisch (een enkeling heeft per e-mail een vragenlijst ingevuld). Daarbij is een vaste vragenlijst gehanteerd, waarbij de respondent werd aangemoedigd vrijuit te vertellen. Sporadisch is later verzamelde informatie (patiëntenaantallen, contactinformatie) nagestuurd per e-mail. De beroepsverenigingen hebben voorafgaand aan het interview de vragen per e-mail ontvangen, waardoor zij vooraf informatie konden verzamelen. Ook de industrie heeft de vragen per mail ontvangen voorafgaand aan het telefoongesprek.

De volgende vragen zijn voorgelegd aan de **medische beroepsverenigingen**:

- Voor welke van de volgende nucliden verwacht u een stijging/daling van de vraag in Nederland?
 - fosfor-32, chroom-51, kobalt-60, koper-64, strontium-89, yttrium-90, molybdeen-99, jodium-125, jodium-131, xenon-133, samarium-153, holmium-166, erbium-169, lutetium-177, renium-186, iridium-192, goud-198 en mogelijk andere.
- Mist u nog belangrijke medische radio-isotopen op deze lijst?
- Welke leveranciers voor deze nucliden zijn er op de markt?
- Welke behandelingen/diagnostische instrumenten in de nucleaire geneeskunde ziet u verdwijnen en welke nemen toe?
- Voor welke behandelingen/diagnostische instrumenten zijn er alternatieven en wat zijn de verschillen?

Naast bovenstaande vragen zijn ook de volgende vragen aan de **ziekenhuizen** voorgelegd:

- Onderstaande vragen zijn van toepassing voor de volgende nucliden: fosfor-32, chroom-51, kobalt-60, koper-64, strontium-89, yttrium-90, molybdeen-99, jodium-125, jodium-131, xenon-133, samarium-153, holmium-166, erbium-169, lutetium-177, renium-186, iridium-192, goud-198 en mogelijk andere.
 - Voor welke toepassing (diagnostisch of therapeutisch) gebruikt u deze nuclide?
 - Is er een alternatief voor deze toepassing? En wat is het verschil?
 - Bij hoeveel patiënten wordt dit per jaar toegepast in uw ziekenhuis?
 - Hoe verwacht u dat de toekomstige vraag zich zal ontwikkelen voor deze toepassing?
- Wie is de leverancier van isotopen voor uw ziekenhuis?
- Op basis van welke factoren kiest uw ziekenhuis de leverancier?
- Heeft uw ziekenhuis een cyclotron?
 - Zo niet, denkt u dat uw ziekenhuis er één zal aanschaffen binnen 5, 10 of 15 jaar, wanneer en waarom?
- Wat voor verdere ontwikkelingen ziet u in uw vakgebied?

De volgende vragen zijn voorgelegd aan de **leveranciers/producenten**:

- Hoe verwacht u dat de Nederlandse vraag naar medische isotopen zich de komende 10-15 jaar zal ontwikkelen?
- Welke internationale verplichtingen zijn er volgens u met betrekking tot het leveren van medische nucliden? Zijn er langjarige contracten tussen bedrijven?
- Hoe verwacht u dat de internationale productiecapaciteit zich zal ontwikkelen de komende 10-15 jaar?
- Welke huidige productiefaciliteiten bestaan er in Nederland en daarbuiten en wat is daarvan de capaciteit?
- Wat zijn de sterke en zwakke plekken van de huidige productiefaciliteiten en hoe denkt u dat dat zich zal ontwikkelen?
- Hoe denkt u over alternatieve productiemethoden?
- Wat is uw huidige marktaandeel in Nederland (per nuclide)?

De volgende technische vragen zijn voorgelegd aan instanties en personen deskundig in **alternatieve productietechnieken**:

- Welke nucliden die nu in reactoren worden geproduceerd kunnen ook gemaakt worden zonder reactor en met welke techniek?
- Wat zijn de voor- en nadelen van deze productie langs alternatieve weg, ten opzichte van productie met een reactor?
- Wat zou (per radionuclide) de capaciteit van het alternatief kunnen zijn, en binnen hoeveel jaar?

In dit rapport zijn de belangrijkste elementen van de gesprekken samengevoegd. De interviews geven een kwalitatieve analyse en een globaal beeld van het onderzoek en de toekomst van medische isotopen in Nederland.

2 Productie en gebruik van medische isotopen: informatie voor een algemeen publiek

2.1 Inleiding

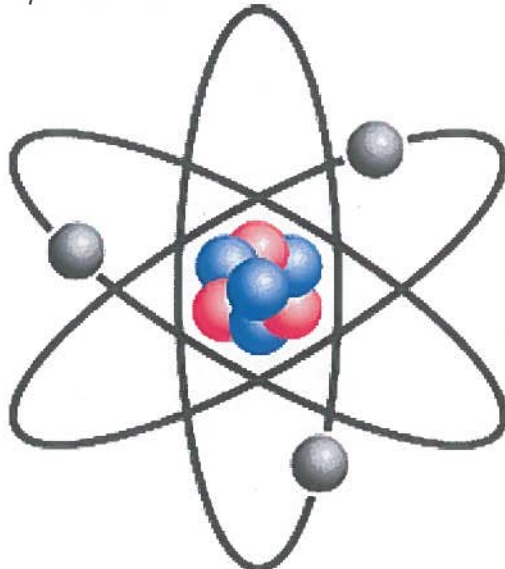
Onderstaande paragrafen geven een inleiding voor een algemeen publiek. Men maakt kennis met (medische) radio-isotopen, kernreacties, productietechnieken van radio-isotopen, en de voor- en nadelen van productie met kernreactoren en deeltjesversnellers.

2.2 (Medische) radio-isotopen

2.2.1 *Chemische elementen*

Een chemisch element wordt ook wel een atoomsoort genoemd. Een element heeft unieke chemische eigenschappen die van andere elementen verschillen. Voorbeelden daarvan zijn ijzer (Fe), chloor (Cl), zilver (Ag) en koolstof (C). Maar kijk bijvoorbeeld naar een stuk zuiver ijzer, dan zijn niet alle atomen helemaal hetzelfde. Scheikundig gezien ondergaan zij allemaal dezelfde reacties, maar natuurkundig gezien verschillen ze een beetje van elkaar: er zijn verschillen in gewicht van atoom tot atoom. Die verschillen in gewicht kunnen best groot zijn, in het geval van ijzer tot 30%.

2.2.2 *Opbouw van een atoom*



Figuur 1: schematische opbouw van een atoom

Een atoom is opgebouwd uit een atoomkern met daaromheen een aantal elektronen. Bijna alle massa van een atoom zit in de kern, die uit protonen (rood) en neutronen (blauw) bestaat. Protonen en neutronen hebben ongeveer dezelfde massa; het voornaamste verschil tussen de twee is dat protonen een (positieve) elektrische lading hebben, en dat neutronen geen lading hebben: ze zijn elektrisch neutraal.

Om de atoomkern heen bewegen een aantal elektronen: deeltjes met een heel kleine massa, maar met een negatieve lading die even groot is als de positieve lading van het proton. Een atoom heeft evenveel protonen als elektronen en heeft daarom geen lading: het is elektrisch neutraal.

Het atoom dat afgebeeld staat in Figuur 1 heeft 3 protonen, 3 neutronen en 3 elektronen. Het aantal protonen bepaalt om welk chemisch element het gaat: *lithium*, in dit geval. Het aantal kerndeeltjes (het aantal protonen en neutronen bij elkaar opgeteld) bepaalt de massa van het atoom. In dit geval hebben we 6 kerndeeltjes, en daarom spreken we van lithium-6.

2.2.3 *Radio-isotopen (radionucliden)*

Atomen die chemisch hetzelfde zijn (tot hetzelfde element behoren) maar een verschil in massa hebben, noemt men *isotopen* van een element. Je kunt het hebben over *ijzerisotopen*, *koolstofisotopen* enzovoort.

Veruit de meeste isotopen zijn instabiel (radioactief), daarom noemt men ze *radio-isotopen*. Een aantal is ook stabiel (niet-radioactief), die worden ook wel *stabiele isotopen* genoemd.

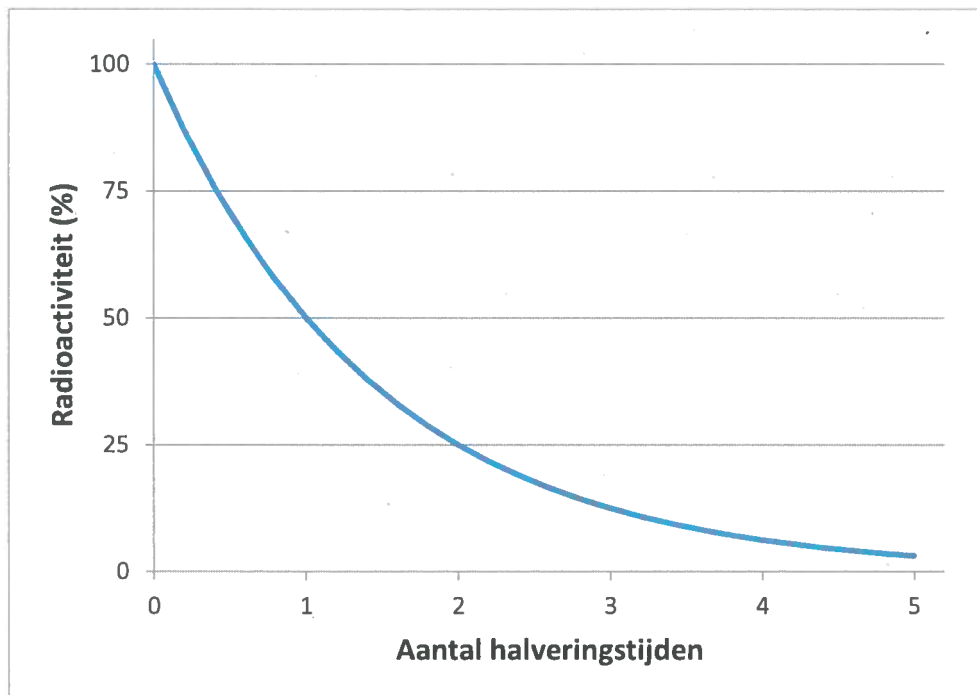
Zoals het aantal protonen in de atoomkern het chemische element bepaalt, bepaalt het aantal neutronen in de atoomkern met welk radio-isotoop wij te maken hebben. Een voorbeeld is koolstof, een element met 6 protonen in de atoomkern. In de natuur vinden wij 3 soorten koolstofatomen: met 6, 7 en 8 neutronen in de atoomkern. Samen met de 6 protonen worden dat dus 12, 13 of 14 kerndeeltjes. En dat aantal kerndeeltjes geeft dan weer de naam aan het isotoop: koolstof-12, koolstof-13 of koolstof-14. De eerste twee zijn niet-radioactief, de laatste wel.

Een mens van 75 kilogram bestaat voor ongeveer 18 procent uit koolstof, dat is 13,5 kg. Dat is verdeeld over 13,35 kg koolstof-12 (C-12) en 0,15 kg koolstof-13 (C-13). Verder bevat het menselijk lichaam ook nog minder dan een honderdste microgram koolstof-14 (C-14).

Er zijn radio-isotopen die voor ziekenhuisbehandelingen gunstige chemische, maar ook gunstige radioactieve eigenschappen hebben. Ze kunnen veilig en effectief worden toegepast om een scan te maken (een diagnose te stellen), of om mensen beter te maken (therapie). Deze isotopen worden ook *medische radio-isotopen* genoemd. In plaats van een (*radio-*)isotoop wordt ook vaak van een (*radio*)nuclide gesproken.

Jaarlijks worden ruim 400.000 keer in Nederlandse ziekenhuizen *medische radio-isotopen* toegediend.

2.2.4 Radioactief verval en halveringstijd



Figuur 2: radioactief verval

Een belangrijke eigenschap van radioactieve stoffen is dat zij *vervallen*. Het radio-isotoop is niet stabiel en na verloop van tijd zal er een kernreactie ontstaan waarbij er straling wordt uitgezonden en het oorspronkelijke isotoop een ander isotoop wordt.

Die straling kan uit materie of uit energie bestaan. We onderscheiden:

- Alfastraling: een heliumkern (2 protonen en 2 neutronen) verlaat de atoomkern.
- Bètastraling: een elektron verlaat het atoom.
- Gammastraling: de atoomkern zendt een hoeveelheid energie uit in de vorm van niet-zichtbaar licht. Men heeft het ook wel over het uitzenden van een *foton* ('lichtdeeltje').

Hoewel we niet kunnen zeggen wanneer een bepaald radioactief atoom zal gaan vervallen, kunnen we wel iets zeggen over hoe het verval gemiddeld zal verlopen. Voor ieder radionuclide is er namelijk een bepaalde tijd, de halveringstijd, waarin de helft van de atomen vervallen. Dus na één halveringstijd is nog de helft over, na twee halveringstijden nog een kwart (de helft van de helft) enzovoort. Dit is afgebeeld in Figuur 2. Sommige radionucliden hebben een zeer korte halveringstijd (milliseconden) en andere een zeer lange (miljarden jaren).

Een voorbeeld is molybdeen-99 met een halveringstijd van 66 uur: iedere 66 uur halveert de hoeveelheid die wij op voorraad hebben. Molybdeen-99 vervalt door bètastraling en daarbij ontstaat nieuw radionuclide: technetium-99m. We noemen molybdeen-99 daarom ook wel het *moedernuclide* en technetium-99m het *dochternuclide*.

Technetium-99m is zelf ook weer radioactief, maar met een veel kortere halveringstijd: 6 uur. Het vervalt uiteindelijk, onder uitzenden van verschillende soorten straling, naar ruthenium-99, dat niet radioactief is.

2.3 Kernreacties en productie van medische radio-isotopen

In de periode tussen de twee wereldoorlogen hebben natuurkundigen erg veel nieuwe inzichten opgedaan over de opbouw van atoomkernen. De kernfysica was geboren. Dat leidde in de periode 1925-1935 tot de eerste machines (deeltjesversnellers) die atomen een zeer hoge energie konden meegeven, zodat deze atomen tot bijna de snelheid van het licht versneld konden worden. De nu nog bekende typen versnellers die toen zijn ontworpen zijn het *cyclotron* (een cirkelvormige versneller) en de *lineaire versneller* (*linear accelerator* of kortweg *linac*).

De energie van de versnelde deeltjes is zo hoog, dat je *kernreacties* kunt veroorzaken. Door kernreacties (invangen of wegschieten van deeltjes – protonen, neutronen of elektronen – in een atoomkern) ontstaat er uit het ene soort atoom een ander soort atoom, met andere chemische eigenschappen.

Een ander voorbeeld van een kernreactie is de kernsplijting, waarbij een atoomkern in ruwweg twee gelijke helften uit elkaar valt, zoals bij de splijting van uranium.

Gelijk aan bovenstaande ontwikkelingen zijn ook medici en natuurkundigen gaan nadenken over het medisch gebruik van die kunstmatig gemaakte radionucliden. Het medische radionuclide dat nu wereldwijd het meest wordt toegepast, technetium-99m (Tc-99m), werd in 1937 voor het eerst (in minieme hoeveelheden) gevormd met een cyclotron.

De eerste experimentele behandeling van een patiënt met een radioactieve stof was in 1946. Er werd jodium-131 (I-131) gebruikt als therapie tegen (uitzaaiingen van) schildklierkanker. Deze stof werd in 1938 voor het eerst aangetoond, ook met een cyclotron.

2.4 Versneller versus reactor

2.4.1 Inleiding

In deze paragraaf worden de belangrijkste verschillen tussen versnellers en reactoren en hun sterke en zwakke punten uitgelegd, voor wat het produceren van medische radio-isotopen betreft.

Het is goed om te beseffen dat als je versnellers en reactoren met elkaar vergelijkt, er niet één techniek is die alle radio-isotopen die er zijn efficiënt kan maken. Per radio-isotoop kan de vergelijking anders uitpakken. Zo is iedereen het erover eens dat cyclotrons het meest efficiënt zijn in het produceren van fluor-18. En ook is iedereen het er wel over eens dat met reactoren het efficiëntst iridium-192 kan worden geproduceerd. En er zijn radio-isotopen zoals koper-64, waarbij het voor de productie niet zoveel uitmaakt of je daarvoor een versneller of een reactor gebruikt.

2.4.2 Reactor

In een kernreactor wordt splijtbaar materiaal (splijtstof) gebruikt; uranium is het meest gekozen materiaal. Een langzaam neutron wordt ingevangen door een uraniumkern, die in twee ongeveer even grote brokken uit elkaar valt. Bij deze reactie komen weer een paar nieuwe neutronen vrij, die weer andere uraniumkernen kunnen splijten, en zo wordt een kettingreactie in gang gezet. De brokken die ontstaan, worden weer nieuwe atomen: uit één splijtend uraniumatoom ontstaan twee nieuwe atomen. Welke dat precies zijn wordt door het toeval bepaald, maar gemiddeld wordt bij zes op de honderd splijtingen het radionuclide molybdeen-99 (Mo-99) gevormd (al dan niet na verval van andere isotopen). Dit nuclide vervalt naar technetium-99m (Tc-99m), dat vooral voor diagnostiek wordt toegepast in de nucleaire geneeskunde.

Een andere manier om met een kernreactor radio-isotopen te maken is door *neutronvangst*. Dezelfde neutronen die de uraniumatomen splijten, kunnen op andere atoomkernen botsen, en onder de juiste omstandigheden worden ze *ingevangen*: ze gaan deel uitmaken van die atoomkern. Het atoom blijft daarmee hetzelfde, dus het blijft hetzelfde element, maar de kern wordt één deeltje zwaarder, een radio-isotoop dus. Een bekend voorbeeld is het metaal iridium (Ir). Het isotoop iridium-191 (Ir-191) is stabiel en door bestraling met neutronen in een reactor ontstaat het iets zwaardere iridium-192 (Ir-192), dat radioactief is. Het radio-isotoop iridium-192 wordt gebruikt in de *brachytherapie*, een therapie die helpt tegen verschillende vormen van kanker door inwendige bestraling.

Het grote voordeel van een kernreactor is dat deze zo ontworpen kan worden dat er ontstellend veel kernreacties per seconde gemaakt kunnen worden. Voor een grote onderzoeksreactor is een tempo van 10^{14} (honderdduizend miljard) neutronen per seconde en per vierkante centimeter gemakkelijk te halen en het productietempo van een reactor is dus zeer hoog.

Een reactor werkt met een koelmiddel dat het materiaal waarin de radio-isotopen worden gemaakt afkoelt. Met de kernreacties waarmee isotopen worden geproduceerd komt namelijk veel warmte vrij. Meestal is dat koelmiddel (gezuiverd) water.

Het koelmiddel zorgt er naast de koelende kenmerken ook voor dat de neutronen die vrijkomen worden afgeremd, zodat zij weer nieuwe splijtingsreacties kunnen maken. Als men in een reactor isotopen maakt door middel van kernsplijting, zoals bij het maken van molybdeen-99, ontstaat er een mengsel van een heleboel verschillende atomen. Omdat het ene atoom andere chemische reacties vormt dan het andere, is het mogelijk om het gewenste atoom (molybdeen bijvoorbeeld) in een radiochemisch laboratorium uit die 'soep' te isoleren met scheikundige technieken als kolomscheiding. Op deze manier is het mogelijk om zuiver molybdeen-99 te maken. De kwaliteit (zuiverheid) van het gemaakte product is dus zeer hoog.

Als men in een reactor isotopen maakt door middel van neutronvangst, wordt het basismateriaal in of bij de kern van de reactor geplaatst. In het geval van iridium-192 is het basismateriaal zuiver en natuurlijk

iridium. Iridium is een zilverglanzende metaal dat vaak samen met platina wordt gevonden in mijnen. In de natuur komen twee stabiele isotopen voor. Een derde van al het iridium in de wereld is iridium-191, en twee derde bestaat uit iridium-193. Door neutronvangst wordt een deel van het iridium-191 omgezet in iridium-192, het gewenste product, en een deel van het iridium-193 wordt omgezet in iridium-194. Dat iridium-194 is ook radioactief maar heeft een halveringstijd van 19 uren, te kort voor industriële en medische toepassingen.

Deze bestraling levert dus een mengsel op van twee soorten niet-radioactief iridium en twee soorten radioactief iridium, waarbij de ene radioactieve soort nuttig gebruikt kan worden en de andere soort een ongewenst bijproduct is. Omdat alle componenten van het mengsel uit de atoomsoort iridium bestaan, is er geen scheikundige manier om ze van elkaar te scheiden. Omdat er geen zuivere stof gevormd wordt die maar uit één radio-isotoop bestaat, is de kwaliteit lager dan in het ideale geval. Men spreekt dan van een lage specifieke activiteit (hoeveelheid gewenste radioactieve stof per gram materiaal). Maar doordat een reactor zo ontstellend veel kernreacties per seconde kan maken, kan men in een reactor de fractie iridium-192 zo hoog maken dat de kwaliteit voldoende is voor het beoogde doel.

Een andere manier om de kwaliteit hoger te maken is om met natuurkundige technieken (ultracentrifuge bijvoorbeeld) het natuurlijke materiaal te verrijken. Het oorspronkelijke mengsel van iridium-191 en iridium-193 wordt hierdoor verdeeld in twee nieuwe mengsels: één met veel iridium-191 (verrijkt iridium), en één met weinig (verarmd iridium). Als men het verrijkte mengsel (met veel iridium-191) bestraalt, zal erin relatief veel iridium-192 gevormd worden. Dit verrijkte metaal is al leverbaar op de markt. De prijs van het verrijkt materiaal is echter zodanig dat de meeste producenten ervoor kiezen om toch met het natuurlijke materiaal te werken.

Aan het gebruik van reactoren zitten nadelen:

- Bij de splijting van uranium en andere splijtstoffen ontstaat een groot aantal verschillende nieuwe atoomsoorten, die bijna allemaal radioactief zijn. De meeste hebben een korte halveringstijd, wat betekent dat zij na korte tijd niet meer radioactief zullen zijn. Maar er worden ook veel stoffen geproduceerd die een lange tot zeer lange halveringstijd hebben, van tientallen tot tienduizenden jaren. Met andere woorden: het duurt duizenden jaren voordat een vat met dit soort radioactief afval niet meer gevaarlijk is voor de gezondheid van mensen. Het zeer langdurig opslaan van dit langlevende radioactieve afval wordt door velen als een probleem gezien.
- De investeringskosten zijn hoog en de terugverdientijd is lang.
- Er zijn hoge bedrijfskosten aan verbonden.
- Door ongevallen met kernenergiecentrales zoals in Tsjernobyl en Fukushima bestaat bij veel mensen wantrouwen tegen en ongerustheid over dit soort installaties.
- Het omgaan met splijtstoffen vergt een 'zware' vergunning en er worden hoge eisen gesteld aan de beveiliging van de installatie.

Omdat een reactor alleen neutronen produceert, is het aantal radio-isotopen dat gemaakt kan worden beperkt tot die isotopen die relatief veel neutronen in de kern hebben (en die isotopen die direct bij splijting worden geproduceerd). Men spreekt daarom ook wel van *reactor-isotopen*.

2.4.3 *Hoog- en Laagverrijkt uranium*

Bij kernsplijting splijt een zware en onstabiele atoomkern in twee of meer lichtere atoomkernen. Daarbij komt veel energie (warmte) vrij. De stoffen die kernsplijting vertonen, heten splijtstoffen. Deze splijtstoffen kunnen dienen als 'brandstof' van een kernreactor.

Sommige radio-isotopen, zoals californium-252, hebben atoomkernen die zo instabiel zijn dat ze spontaan, zonder hulp van buitenaf, splijten. En er is ook een grotere categorie radio-isotopen die na het geven van een klein zetje splijting vertoont. Dat gebeurt bijvoorbeeld bij uranium-235: als die atoomkern een neutron invangt van de juiste energie, wordt deze kern instabiel en valt uit elkaar. Daarbij ontstaan uit één uraniumatoom twee nieuwe atomen, samen met veel energie en drie neutronen. Andere voorbeelden van radio-isotopen die op deze manier kunnen splijten zijn plutonium-239 en plutonium-241.

Het uranium dat in de natuur wordt gevonden, is een mengsel van twee radio-isotopen: 0,7 procent uranium-235 en 99,3 procent uranium-238. Dat is een te lage fractie uranium-235 om een efficiënte kernreactor te kunnen maken. Het is mogelijk om de twee isotopen in dat mengsel te scheiden. Dat lukt niet voor honderd procent; men eindigt met een verrijkte fractie waarin meer uranium-235 zit dan in natuurlijk uranium, en een verarmde fractie waarin minder uranium-235 zit dan in natuurlijk uranium. Als de verrijkte fractie meer dan 20 procent uranium-235 bevat, spreekt men van hoogverrijkt uranium. Bevat de verrijkte fractie meer dan in de natuur, maar minder dan 20 procent uranium-235, dan spreekt men van laagverrijkt uranium.

Die drie nieuwe neutronen die bij de splijting van uranium-235 vrijkomen, kunnen (mits voldoende afgeremd) ieder weer een nieuwe kernsplijting van een ander uranium-235-atoom in de buurt veroorzaken. En bij die drie splijtingen komen elk weer drie neutronen vrij. Als deze kettingreactie steeds maar ongestoord doorgaat, zou de zaak al snel uit de hand lopen.

Kernreactoren zijn ontworpen om continu zo veel neutronen te absorberen dat het reactietempo (de warmteproductie) constant en beheersbaar blijft. Bij toepassing van kernwapens is deze controle er niet en leidt de kettingreactie tot een kernexplosie.

Voor kernexplosies is zeer hoogverrijkt uranium (met ongeveer 90 procent uranium-235 in de verrijkte fractie) nodig. In de afgelopen decennia is er in toenemende mate zorg ontstaan over de gevoeligheid van dit materiaal; het mag niet in handen komen van terroristen of kwaadwillende landen. Daarom is er veel politieke druk ontstaan om het hoogverrijkte uranium zoveel mogelijk uit te bannen.

Kerncentrales (voor het opwekken van energie) werkten al lang op laagverrijkt uranium. Maar kernreactoren (voor het maken van isotopen) hebben veel neutronen nodig om efficiënt alle benodigde kernreacties te kunnen maken en dat wordt nu eenmaal gemakkelijker bereikt met hoogverrijkt uranium.

In de laatste 20 jaar is een aantal reactoren (zoals de HFR in Petten) overgestapt op het gebruik van laagverrijkt uranium als brandstof.

Naast het gebruik van uranium als brandstof voor de reactor, wordt dit soms ook gebruikt als uitgangsmateriaal (target). De meeste producenten die molybdeen produceren, gebruiken hiervoor zeer hoog verrijkt uranium, omdat dat de grootste opbrengst aan molybdeen-99 en de minste verontreinigingen oplevert. Ook deze productiewijze staat onder toenemende internationale politieke druk, vooral uit de Verenigde Staten.

De OPAL-reactor in Australië is al in staat om 'dubbel laagverrijkt' molybdeen-99 te produceren: de reactor werkt op laagverrijkt uranium, en het molybdeen wordt geproduceerd in plaatjes (targets) die ook van laagverrijkt uranium gemaakt zijn. Het zal niet lang duren voordat ook de grote spelers op de wereldmarkt op 'dubbel laagverrijkt' kunnen overgaan. De eerste producenten die dit doen zullen daarmee een concurrentievoordeel kunnen krijgen.

2.4.4

Versneller

Als bij een deeltjesversneller de stroom wordt uitgezet, stopt ook de stroom van versnelde deeltjes en daarmee stoppen de kernreacties. Hierdoor zijn kernongevallen uitgesloten, wat een hogere maatschappelijke acceptatie oplevert.

Een deeltjesversneller is goedkoper in aanschaf dan een reactor, en ook de bedrijfskosten liggen lager vergeleken met een reactor. Om van sommige isotopen genoeg te produceren, zijn wel veel deeltjesversnellers nodig. Daarmee zouden de investeringen vergelijkbaar kunnen zijn. De ontmanteling van deeltjesversnellers is echter veel goedkoper dan van een reactor.

Men kan met deeltjesversnellers ook gemakkelijker 'uitkiezen' welke kernreacties zich gaan afspelen. Bijvoorbeeld door de juiste deeltjes tot een bepaalde energie te versnellen, en die te laten botsen op een trefplaatje (*target*) van geschikt materiaal.

Het nadeel van versnellers is dat het aantal deeltjes dat per seconde versneld kan worden relatief laag is. Heel grote en krachtige versnellers kunnen nog lang niet zo veel kernreacties per seconde maken als kernreactoren. Het grote nadeel is dan dat de activiteit (hoeveelheid radioactiviteit) die per uur per machine gemaakt wordt (veel) lager is.

De meeste versnellers gebruiken eenvoudige deeltjes, elektronen of protonen bijvoorbeeld. Versnellers werken met sterke elektromagnetische velden die dit soort deeltjes tot bijna de lichtsnelheid kunnen voortstuwen. Het is daarom belangrijk dat deze deeltjes een elektrische lading hebben, anders reageren ze niet op die elektromagnetische velden en worden ze niet versneld. Met protonen is het aantal radio-isotopen dat

gemaakt kan worden beperkt tot die isotopen die relatief weinig neutronen in de kern hebben. Men spreekt ook wel van *cyclotron-isotopen*.

Op dit moment is het onmogelijk voor een deeltjesversneller om alle medische radio-isotopen te produceren, in de hoeveelheden en in de kwaliteit die voor medische toepassingen gewenst zijn, tegen aanvaardbare kosten. Hetzelfde geldt overigens voor kernreactoren.

In theorie is het overigens wél mogelijk om met versnellers alle mogelijke radio-isotopen te maken. Er zijn namelijk kernreacties te maken met versnellers waarbij neutronen vrijkomen. De protonen worden in dat geval op een zogenoemd spallatietafel (vaak van lood) geschoten. Door dit protonenbombardement komen er uit het spallatiemateriaal neutronen vrij. Deze neutronen zijn op zich weer te gebruiken om weer andere kernreacties mee te veroorzaken, net als in een kernreactor gebeurt. Dit is nog verre toekomstmuziek, omdat de versnellers pas nu zo krachtig beginnen te worden dat het interessant begint te worden om over deze productietechnieken na te gaan denken. Er zal nog veel onderzoek moeten plaatsvinden om te kunnen beoordelen of dit op termijn een haalbare techniek zou kunnen worden.

Op voorhand kan gezegd worden dat er radio-isotopen zijn die als therapie worden toegepast waarvoor de productie met versnellers uitermate lastig en inefficiënt is. Een voorbeeld daarvan is iridium-192. Het maken van dit isotoop met voldoende kwaliteit, mocht dat ooit al gaan lukken met versnellers, is nog verre toekomstmuziek.

Deeltjesversnellers veroorzaken kernreacties, en net als kernreactoren produceren versnellers dus ook radioactief afval. Door het technisch ontwerp van de versneller en de targets gunstig te kiezen, kan men de hoeveelheid afval die ontstaat beperken. In het algemeen kan men zeggen dat een versneller (ook per hoeveelheid geleverd product) minder radioactief afval produceert dan een reactor.

Een groot voordeel van versnellers is dat zij niet op basis van splijtstoffen werken. Bij kernsplijting ontstaan afvalstoffen die zeer lang radioactief blijven en bij versnellers is dat (bij goed ontwerp) minder het geval.

Net als bij een kernreactor wordt een versneller tientallen jaren, dag in dag uit, gebruikt. Hierdoor wordt de installatie zelf, en delen van het gebouw waarin de installatie staat, ook radioactief. De hoeveelheid radioactiviteit en het niveau van de straling die dit veroorzaakt, is bij een versneller veel lager dan bij een reactor. Maar toch komt bij de ontmanteling van een versneller ook veel radioactief afval vrij dat nog meer dan honderd jaar moet worden opgeslagen, zoals blijkt uit berekeningen en uit ervaring met de ontmanteling van oude medische cyclotrons zoals bij de Cyclotron BV van het VUmc.

Hierbij moet worden aangetekend dat in nieuwere cyclotrons minder activatie plaatsvindt en er daarmee veel minder radioactief materiaal ontstaat. Dat komt omdat deze cyclotrons vaak H⁻-ionen (waterstofatomen met een extra elektron) versnellen. Deze cyclotrons kunnen dezelfde isotopen produceren als cyclotrons die protonen

versnellen, alleen dan met een hoger rendement. Dat hogere rendement uit zich in een lagere activering van langlevende radio-isotopen in bepaalde delen van het cyclotron. En ook uit het zich als een lagere activering van de cyclotron-magneet en de muren van de bunker waar het cyclotron in staat. De efficiëntiewinst kan een factor-5-verschil in het ongewenst activeren uitmaken.

Cyclotrons die H^+ versnellen, hebben weer het nadeel dat zij een extreem goed vacuüm nodig hebben, omdat anders het H^+ gemakkelijk neutraliseert. Dit speelt vooral bij hogere energieën. De deeltjes die op deze manier verloren gaan, botsen op de wanden van het cyclotron en dragen bij aan een hogere activering van de machine. Lineaire versnellers hebben geen last van dit fenomeen.

Een laatste opmerking die zowel voor reactoren als voor versnellers geldt, is dat de kosten van afvoer van afval en ontmanteling van de installatie zeer moeilijk in te schatten zijn. Deze inschatting is namelijk alleen te maken op basis van de huidige normen die bepalen wanneer iets radioactief afval is.

Deze normen zijn in de laatste decennia voor bepaalde radioactieve stoffen strenger geworden. Dat was het geval na de invoering van het besluit stralingsbescherming in 2001, en staat ook te gebeuren bij het invoeren van het besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming in 2018. Dat betekent dat bij de bouw van een installatie de uiteindelijke kosten voor ontmanteling een niet goed in te schatten factor zijn, waardoor het berekenen van een eerlijke kostprijs van het product (*full cost recovery*) ook een lastige opgave is.

2.5 Gebruik van medische radio-isotopen

Onderstaande paragrafen geven een inleiding voor een algemeen publiek. Men maakt kennis met de medische toepassingen van radio-isotopen, zowel voor diagnostiek als voor therapie.

2.5.1 *Diagnostiek met radio-isotopen*

Alles wat een arts kan doen om een diagnose te stellen, noemen we 'diagnostiek'. Vaak wordt daar tegenwoordig een 'scan' of 'foto' voor gebruikt. Een heel bekend voorbeeld is de röntgenfoto. Er zijn echter nog veel meer soorten foto's en scans mogelijk. Een deel van die diagnostiek vindt plaats binnen de nucleaire geneeskunde.

Nucleaire geneeskunde

In de nucleaire geneeskunde wordt een camera gebruikt die radioactieve stoffen kan detecteren in het menselijk lichaam. Deze informatie wordt omgezet in een afbeelding, zodat je kunt zien waar in het lichaam de stof zich bevindt en hoeveel dat ongeveer is.

Vooraf wordt bij de patiënt eerst een kleine hoeveelheid van een radionuclide toegediend. Deze radioactieve stof zal in het lichaam vervallen. Daarbij wordt straling (een gamma-foton) uitgezonden.

Omdat gammastraling het vermogen heeft om het lichaam te verlaten, kan deze dus opgevangen worden met een detector. Een dergelijke detector is de scanner (of de gammacamera).

Op basis van de plaats op de scanner waar het foton gedetecteerd wordt, kunnen we bepalen waar de radioactieve stof zich in het lichaam bevindt. Niet alle radioactieve stoffen zijn geschikt om deze scans mee uit te voeren. Dat is afhankelijk van de camera en de natuurkundige eigenschappen van de straling die het radionuclide uitzendt.

Tracers

De radioactieve stoffen die op de ziekenhuisafdeling nucleaire geneeskunde worden gebruikt, zijn verwerkt in een *radiofarmacon*. Een radiofarmacon bestaat uit twee onderdelen: het radionuclide en een tracer. Deze twee onderdelen zijn chemisch aan elkaar gebonden.

De tracer waaraan het radionuclide gekoppeld zit, kan van alles zijn. Meestal is dit een molecuul dat een bepaalde taak in het lichaam heeft. Zo zijn er moleculen die zich in het lichaam gedragen als calcium en naar plekken gaan waar nieuw bot gemaakt wordt. Andere stoffen zijn onderdeel van het immuunsysteem en gaan naar plekken waar een ontsteking is. Weer andere moleculen gedragen zich als bloed.

Door een radio-isotoop te koppelen aan een tracer, kan men het proces binnen het lichaam waaraan dit molecuul meedoet zichtbaar maken. Men kan immers een plaatje maken van waar het radio-isotoop zich in het lichaam bevindt. Als dat radio-isotoop bijvoorbeeld vastzit aan iets wat een ontsteking opzoekt, wordt die ontsteking afgebeeld. Er zijn in de loop van de jaren voor heel veel processen in het lichaam moleculen gevonden die daarbij een rol spelen. Door deze moleculen te koppelen aan een radio-isotoop kunnen er inmiddels heel veel processen zichtbaar worden gemaakt.

Gammacamera

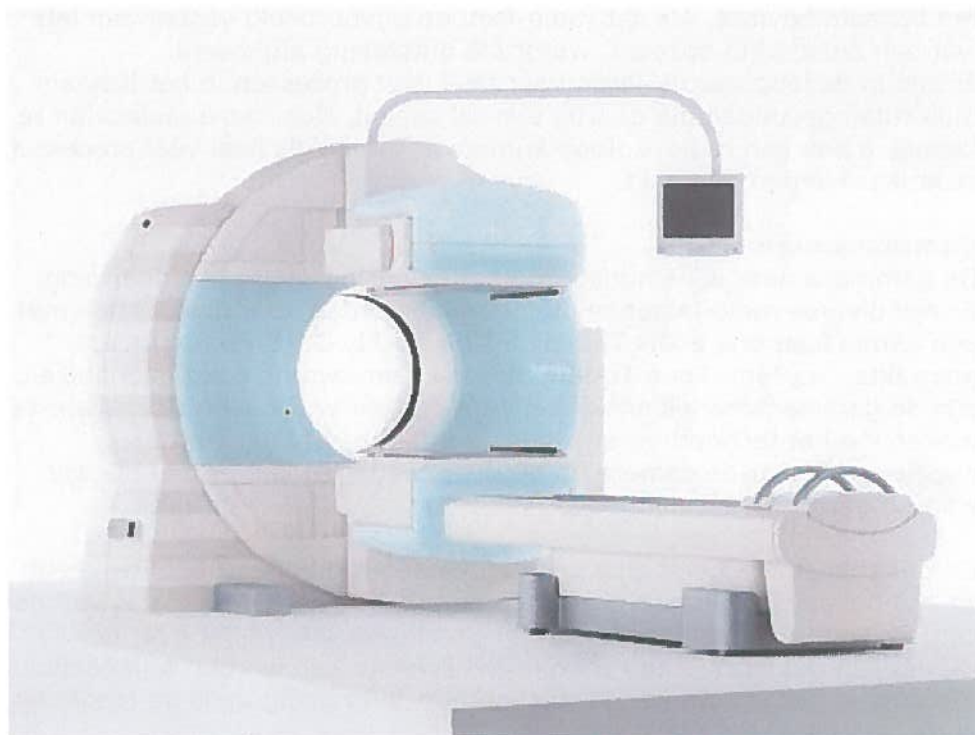
De gammacamera is de oudste methode voor nucleaire beeldvorming. Er zijn diverse radio-isotopen die gebruikt worden voor diagnostiek met een gammacamera, zoals Tl-201, I-123, In-111, Ga-67 en de meest gebruikte: Tc-99m. Toen Tc-99m beschikbaar kwam voor ziekenhuizen, zijn de gammacamera's ontwikkeld om de (gamma)straling zichtbaar te maken die het technetium uitzendt. Die gammastraling wordt opgevangen door de camera en uit deze metingen kan er een plaatje worden getoond.

De gammacamera heeft zich in de afgelopen tijd behoorlijk ontwikkeld: zij zijn gevoeliger geworden voor de gammastraling en de pixels van de camera werden kleiner, waardoor er preciezere informatie over de locatie van het technetium-99m in het lichaam kan worden afgebeeld. Hierdoor is per plaatje minder technetium-99m nodig en is de resolutie in de loop der jaren verbeterd.

SPECT

Een SPECT-scanner is een soort 3D-gammacamera. SPECT staat voor Single Photon Emission Computer Tomografie. Het werkt hetzelfde als een gammacamera, alleen draait de detector rond de patiënt. Zo worden er vanaf alle kanten van de patiënt gamma-fotonen verzameld. Hierdoor is het mogelijk een 3D-beeld te maken. Na het opnemen van de fotonen wordt met een computer een 3D-beeld (3D-plaatje) uitgerekend. Het algoritme dat hiervoor wordt gebruikt, lijkt veel op het algoritme dat gebruikt wordt voor een gewone CT-scan, alleen worden de beeldpuntes met behulp van een andere techniek zichtbaar gemaakt.

Een SPECT-CT-scan is een combinatie van SPECT en CT. Een SPECT-scan meet alleen de door het technetium-99m uitgezonden fotonen en kan dus geen plaatje maken van het lichaam zelf. Een CT-scanner kan wel een afbeelding van het lichaam maken, door de röntgenstraling die het uitzendt. Als je deze beide plaatjes over elkaar heen legt, kun je heel precies bepalen waar het radiofarmacon zich in het lichaam bevindt. Een SPECT-CT-scanner kan in één keer beide plaatjes maken, doordat beide technieken zijn samengevoegd in één apparaat. De patiënt wordt eerst op de SPECT-scanner gescand en daarna 'doorgeschoven' naar de CT-scanner.



Figuur 3: SPECT-CT-scanner

In Figuur 3 wordt een voorbeeld van een SPECT-CT-scanner getoond. De patiënt ligt op de 'tafel' terwijl de scan wordt gemaakt. Die tafel kan tussen de platen en door de ring schuiven. De twee platen kunnen ronddraaien: dat zijn de twee gammacamera's van de SPECT-scanner. De ring daarachter is de CT-scanner. Omdat de tafel helemaal door de CT-scanner heen kan schuiven is het mogelijk iemand op beide scanners te scannen, zonder dat deze

tussendoor heeft bewogen. Daardoor kunnen beide plaatjes gemakkelijk over elkaar heen worden gelegd. Zo kan men heel goed zien waar het radiofarmacon zich in het lichaam bevindt.

PET

Om nog nauwkeuriger te kunnen vaststellen waar de tracer zich in het lichaam bevindt, is PET ontwikkeld. PET staat voor Positron Emission Tomografie. Dit is gebaseerd op een ander natuurkundig principe dan de detectoren van de standaard gammacamera en de SPECT-scanner. Het radiofarmacon dat voor een PET-scan wordt gebruikt, bevat een ander radionuclide dan het radiofarmacon dat voor een scan met een gammadetector of SPECT-scan gebruikt wordt.

Radionucliden die bij SPECT worden gebruikt, zenden één foton uit. Maar bij PET worden radionucliden gebruikt die twee fotonen uitzenden, in tegengestelde richting. Alleen als beide fotonen op de detector vallen, worden ze opgenomen in de afbeelding. Dit is alleen mogelijk bij een ronde detector die helemaal om de patiënt heen zit.

Als slechts een van de twee fotonen de detector bereikt, wordt deze niet opgenomen in de afbeelding. Dit foton zou namelijk ook van een ander soort radioactief verval afkomstig kunnen zijn. Door deze fotonselectie kan veel preciezer worden bepaald waar het foton ontstaan is in het lichaam. Mede hierdoor is de resolutie van PET-beelden hoger dan met SPECT. De maximale resolutie is afhankelijk van meerdere factoren, zoals beschreven in Moses (2011). De huidige ruimtelijke resolutie van PET-scanners is ongeveer 4,1 mm. Voor de huidige SPECT-scanners is dat ongeveer 9 mm (Seret, 2012). Daarnaast is de gevoeligheid van PET hoger en biedt het de mogelijkheid om te meten hoeveel radioactiviteit op welke plek is opgenomen. Dat maakt het mogelijk het verloop van therapie te volgen.

Net als de SPECT-scanner kan de PET-scanner ook gecombineerd worden met een CT-scanner. Er staan dan twee apparaten achter elkaar waar de tafel doorheen kan schuiven.

2.5.2

Therapie met radio-isotopen

Basisprincipe nucleaire therapie

In de vorige paragraaf is uitgelegd hoe radio-isotopen kunnen worden gebruikt om afbeeldingen te maken van processen in het menselijk lichaam. Men kan zo zien waar bepaalde stoffen zich in het lichaam bevinden. Door te kiezen voor andere radio-isotopen is het mogelijk om mensen te behandelen. Door deze isotopen, net als bij de diagnostiek, te koppelen aan een specifiek molecuul dat een rol speelt in een bepaald proces in het lichaam is het mogelijk dat proces in het lichaam te verstoren door middel van de straling van het radio-isotoop.

Gevolgen van straling voor cellen

De radionucliden die gebruikt worden bij diagnostiek zijn zo gekozen dat ze een gamma-foton uitzenden dat goed gemeten kan worden met een gammacamera of een SPECT-scanner. Het is niet de bedoeling dat deze gamma-fotonen schade aanrichten aan de cellen waarbij ze in de buurt komen. Gammastraling laat de cellen waar het doorheen gaat relatief ongemoeid.

Voor een therapeutisch radionuclide is het juist de bedoeling dat de cellen in de buurt van het isotoop (in veel gevallen zijn dat kankercellen) kapotgemaakt worden. Vaak worden hiervoor dan ook bètastralers gebruikt. Dat zijn isotopen die bij verval een elektron uitzenden. Over het algemeen komen bètadeeltjes niet heel ver in weefsel, hooguit enkele centimeters. De bètadeeltjes richten behoorlijk wat schade aan, over de korte afstand die zij door het lichaam afleggen: dat betreft vooral schade aan het DNA in een cel. Als het DNA kapot is, kan een cel zich niet meer goed delen en gaat dood, wat precies de bedoeling is bij een kankercel.

Er zijn ook therapieën met alfastralers. Dat zijn radionucliden die bij verval een alfadeeltje (kern van een heliumatoom) uitzenden. Alfadeeltjes kunnen nog minder ver vooruitkomen in weefsel (minder dan een millimeter) en richten veel schade aan in dat korte stukje. In theorie kan men hiermee heel precies bepalen waar er (kanker)cellen gedood worden. Omdat zowel alfa- als bètadeeltjes niet buiten het lichaam komen, is het niet mogelijk om de uitgezonden straling te gebruiken voor diagnostiek: de camera's staan nu eenmaal buiten het lichaam opgesteld.

Jodiumtherapie voor de schildklier

Jodiumtherapie wijkt van het voorgaande af, omdat hier geen tracer wordt gebruikt. Omdat de schildklier het enige orgaan in het lichaam is dat jodium opneemt, zal alle jodium die een persoon binnenkrijgt naar de schildklier gaan. Er is dus geen apart molecuul nodig om het radio-isotoop op de juiste plek te krijgen.

Daarnaast is jodium-131 ($I-131$), het radionuclide dat hiervoor gebruikt wordt, een bijzonder isotoop: het zendt zowel bèta- als gammastraling uit als het verval. De bètastraling wordt gebruikt om de schildklierkanker kapot te stralen. De gammastraling kan gebruikt worden voor twee toepassingen. Ten eerste kun je tijdens de therapie beelden maken, bijvoorbeeld om te kijken of er ergens uitzaaiingen zijn, want uitzaaiingen van schildklierkanker nemen ook jodium op. Ten tweede kun je meten hoeveel radioactief jodium iemand nog in zijn/haar lichaam heeft, want hoe meer gammastraling, hoe meer jodium.

Brachytherapie

Brachytherapie is ook een bijzondere vorm van nucleaire therapie. Het valt niet onder de nucleaire geneeskunde, maar onder de radiotherapie. Radiotherapie is het behandelen van kanker door de kankercellen te bestralen. In de externe radiotherapie (de meest toegepaste vorm van radiotherapie) gebeurt dat van buiten het lichaam met grote apparaten, meestal lineaire versnellers. Het is echter ook mogelijk om met een kleine bron het lichaam in te gaan en intern te bestralen. Dat heet brachytherapie.

Er zijn grofweg twee manieren waarop brachytherapie kan worden toegepast: met een *afterloader* of met *zaadjes*. Een afterloader is een apparaat met een bron radioactief iridium-192 erin. Die bron komt uit het apparaat en wordt in of vlak bij de tumor gehouden. Door de hoge specifieke activiteit (veel radioactiviteit in een klein volume) van de iridiumbron is het mogelijk met heel kleine bronnen een klein gebiedje een hoge dosis straling te geven. De behandeling duurt 6-12 minuten en in die tijd geeft de bron een hoge dosis straling af aan het weefsel er

vlak omheen. Op die manier wordt het weefsel vlak bij de bron (de tumor) vernietigd, terwijl het – gezonde – weefsel, op afstand van de tumor wordt gespaard.

De tweede manier is met implanteerbare zaadjes. Dit zijn kleine metalen capsules die qua vorm (langwerpig) en grootte (ongeveer zo groot als het korte pootje van een nietje) wel wat van de zaden van planten weg hebben. Die ingekapselde capsules bevatten vaak het radioactieve jodium-125. Men spreekt daarom ook wel van jodiumzaadjes. Ze worden door middel van een operatie in de tumor geplaatst en blijven daar zitten. Ze bestralen daar lokaal de tumor en vernietigen zo het tumorweefsel. Ook in dit geval wordt het gezonde weefsel (om de tumor heen) zo veel mogelijk gespaard.

Kanker

Kanker begint vaak ergens in het lichaam met een groep ontspoorde cellen die zich ongeremd blijven delen en daarbij het omliggende weefsel verdrücken. Deze cellen vormen samen een *tumor*. De eerste tumor die zich in het lichaam ontwikkelt noemen we de 'primaire tumor' en afhankelijk van waar die zich bevindt, hebben we het bijvoorbeeld over darmkanker, borstkanker of prostaatkanker.

De plek van de primaire tumor is dus vaak de 'naamgever' van de kanker. Als de primaire tumor uit bijzonder weefsel bestaat, wordt soms ook een andere naam gegeven. Voorbeelden daarvan zijn neuro-endocriene tumoren (hormoonproducerende weefsels) of carcinomen. Carcinomen ontstaan uit epitheelcellen (cellen die weefsel en organen bedekken) zoals de huid, maar ook inwendige organen zoals luchtwegen en darmen.

Als kanker in een vroeg stadium ontdekt wordt, kan het vaak prima behandeld worden. De tumor wordt door de chirurg weggesneden en de patiënt is genezen. Een operatie is echter niet altijd de optimale behandeling. Afhankelijk van het soort tumor en de plaats waar die zich bevindt kan een andere behandeling, zoals externe radiotherapie, brachytherapie of nucleaire geneeskundige therapie een betere behandeloptie zijn.

Helaas wordt kanker vaak pas in een later stadium ontdekt. Er is dan niet meer alleen een primaire tumor, maar zijn er ook rondzwervende tumorcellen in het bloed of lymfesysteem aanwezig. Sommige van deze tumorcellen zijn in staat ergens anders in het lichaam een nieuwe tumor te beginnen. Dan hebben we het over uitgezaaide kanker en de uitzaaiingen worden metastasen genoemd.

Op het moment dat er kankercellen in het bloed of in de lymfe aanwezig zijn, is alleen opereren (of een van de andere lokale behandelingen) niet meer voldoende om iemand te genezen. Er is dan daarnaast ook aanvullende therapie nodig, waarbij het hele lichaam wordt meegenomen (systeemtherapie). Bekende voorbeelden hiervan zijn chemotherapie of immunotherapie.

In het laatste stadium van de ziekte is het niet meer mogelijk om iemand te genezen. Het is dan de bedoeling iemand zo te behandelen dat de kwaliteit van de rest van het leven optimaal is. Het hoogst

bereikbare is dan dat kanker een chronische ziekte is geworden. Vaak gaat het echter over patiënten met een beperkte levensverwachting die zo pijnvrij mogelijk de laatste tijd willen doorbrengen met familie en vrienden. De behandelingen die in deze stadia worden ingezet om de kwaliteit van leven te verbeteren, noemen we palliatieve behandelingen. Dit in tegenstelling tot behandelingen die als doel hebben iemand te genezen, die worden curatieve genoemd. Sommige technieken kunnen voor beide typen behandelingen worden gebruikt.

3 Gebruik van medische radio-isotopen in Nederland

3.1 Huidig gebruik van medische isotopen in Nederland

3.1.1 Algemeen huidig beeld

Cijfers van het Informatiesysteem Medische Stralingstoepassingen (IMS, www.rivm.nl/ims) laten zien dat in 2014 ruim 430.000 diagnostische nucleair geneeskundige onderzoeken werden verricht. Daarnaast zijn er bijna 4.000 therapeutische behandelingen geweest. De belangrijkste diagnostiek betreft onderzoeken bij hartpatiënten; botskans en PET (Positron Emission Tomography)-scans (zie Tabel 1). Voor de meeste gamma en SPECT scans wordt technetium-99m (Tc-99m) gebruikt.

Tabel 1: de belangrijkste onderzoeken in de nucleair geneeskundige diagnostiek

Categorie Diagnostiek	Methode	Aantal in 2014
Onderzoeken van het hart	Gammacamera of SPECT	105.000
Botskans	Gammacamera of SPECT	169.000
PET-scans	PET	77.000

In de volgende paragrafen is voor de, vanuit medisch oogpunt, belangrijkste reactor-isotopen nagegaan voor welke medische handelingen ze gebruikt worden en of er alternatieven bestaan. Er is getracht te achterhalen hoe vaak deze handelingen in Nederland worden uitgevoerd. Voor wat wereldwijd wordt toegepast, is gebruikgemaakt van de bijlage, paragraaf 9.2.

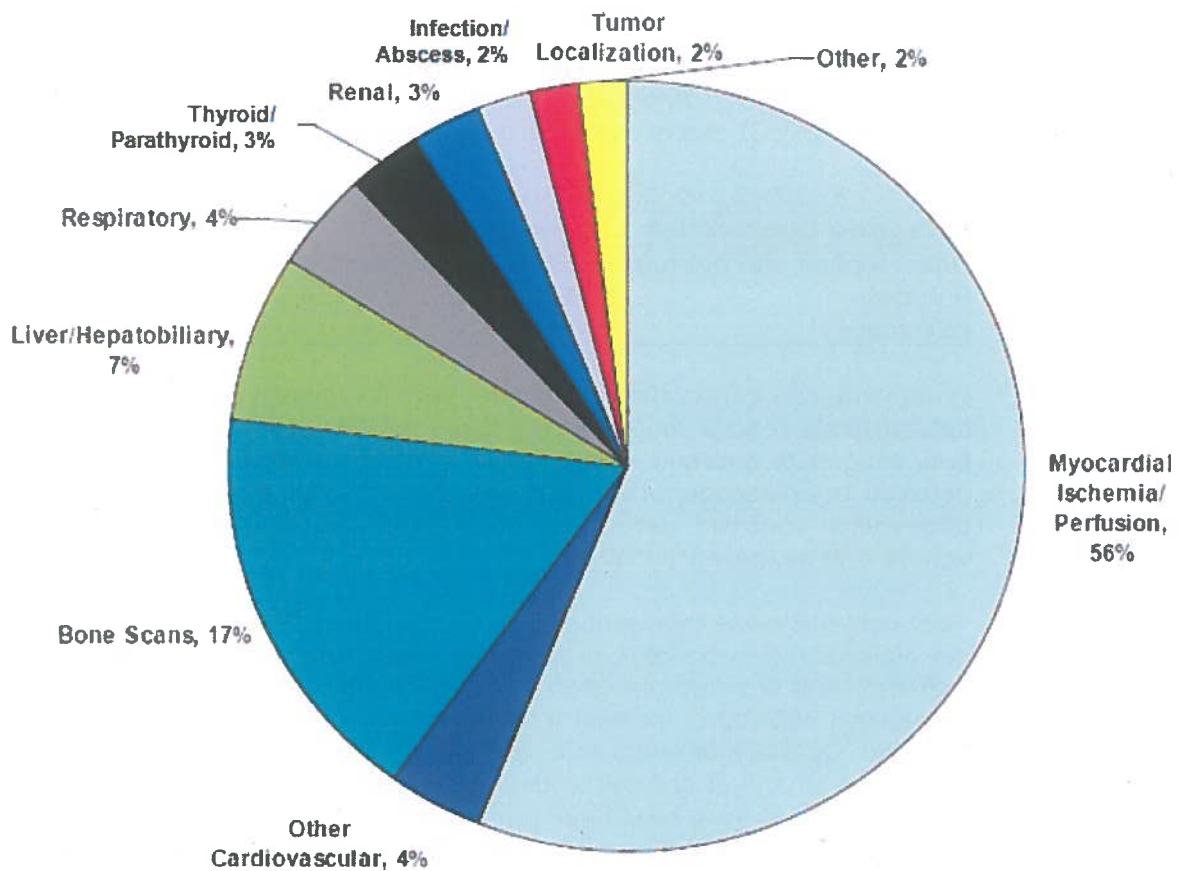
Voor veel nucleaire therapieën zijn er geen alternatieven. Omdat over het algemeen de voorkeur uitgaat naar een behandeling zonder radioactiviteit worden alle alternatieve opties grondig overwogen (of al toegepast) vóórdat de patiënt in aanmerking komt voor een nucleaire therapie. Op dat moment zijn er dan geen alternatieven meer. De alternatieven zijn óf al uitgeprobeerd, óf werken naar verwachting minder goed bij deze specifieke patiënt. Volgens verschillende nucleair geneeskundigen heerst er onder voorschrijvende artsen een soort angst voor straling, waardoor soms ten onrechte alternatieve behandelingen zonder radioactiviteit worden voorgeschreven. Men spreekt van onderconsumptie van nucleaire therapieën.

3.1.2 Technetium-99m (Tc-99m)

De NVNG heeft de standaardprocedures die in Nederland worden uitgevoerd vastgelegd in de Procedural guidelines (2016). Van alle diagnostische onderzoeken die worden beschreven in deze guidelines (NVNG, 2016) wordt in 51% van de gevallen technetium-99m gebruikt. Het overzicht van alle beschreven diagnostische onderzoeken staat in bijlage 1. Van de 61 beschreven onderzoeken zijn 27 onderzoeken uitsluitend uit te voeren met technetium. Van deze 61 onderzoeken kunnen er vier met technetium uitgevoerd worden, maar eventueel ook met een ander nuclide. De andere 30 onderzoeken worden met andere nucliden uitgevoerd. Niet alle onderzoeken worden even vaak uitgevoerd, waardoor op het totaal van alle onderzoeken het percentage onderzoeken-met-technetium veel hoger zal zijn dan 51%.

Jaarlijks worden er in Nederland ruim 430.000 (IMS, 2014) nucleaire diagnostische onderzoeken verricht. Naar schatting 80-85% vindt plaats met technetium-99m (Smetsers e.a., 2016).

In Figuur 4 is te zien voor welke onderzoeken technetium wereldwijd wordt gebruikt en hoe vaak die verschillende soorten onderzoek worden uitgevoerd. Dit plaatje beschrijft de situatie in 2006. De percentages zullen tegenwoordig enigszins anders geworden zijn, maar het globale beeld is nog steeds geldig.



Figuur 4: Onderverdeling van nucleair geneeskundige procedures die wereldwijd vooral met technetium-99m werden uitgevoerd in 2006. (Natural Resources Canada, 2009).

De populariteit van technetium kan verklaard worden uit het feit dat het gemakkelijk te koppelen is aan diverse chemische verbindingen (het is gemakkelijk met veel verschillende tracers te koppelen). Dat geldt overigens voor alle metallische isotopen. Daarnaast is technetium zeer toegankelijk door de manier van distributie over de wereld (met een generator). Vanwege de goed ingeregelde distributieketen en veelzijdige toepassingen, zijn ook veel gammacamera's afgeregeld op het gebruik van technetium. Bij een overstap naar een ander nuclide zou een groot deel van de gammacamera's moeten worden vervangen of aangepast.

Voor alle diagnostische onderzoeken met technetium zijn er in principe alternatieven, maar in veel gevallen zijn dit duidelijk minder goede oplossingen: minder goede diagnostiek, duurder, en/of hogere stralingsdosis voor de patiënt.

Een bekend voorbeeld van een duurder alternatief is de PET-scanner, die een aantal onderzoeken kan overnemen. Andere alternatieven zijn het gebruik van In-111 (indium-111) of I-123 (jodium-123) (beide ook reactorproducten) in plaats van technetium-99m. Dit levert over het algemeen een hogere stralingsdosis op voor de patiënt.

3.1.3

Jodium-131 (I-131)

Met jodium-131 worden drie verschillende schildkliertherapieën uitgevoerd:

- schildklierkanker;
- hyperthyroïdie (een te hard werkende schildklier) op basis van een Multinodulair Struma of de ziekte van Graves (goedaardige tumoren);
- mechanische (onder andere slikklachten, kortademigheid, stuwung van de halsvaten) en/of cosmetische bezwaren bij een non-toxisch (multinodulair) struma.

Volgens de geïnterviewde deskundigen zijn er geen alternatieven voor deze behandeling op de markt. Theoretisch zouden ook andere jodium-isotopen gebruikt kunnen worden, maar daarover is ons niets bekend. Onder de benaderde ziekenhuizen is geïnventariseerd hoeveel jodiumtherapieën er in het afgelopen jaar zijn uitgevoerd. Dit komt neer op ongeveer 3600 jodiumtherapieën in 2016. Volgens het IMS vonden er in 2014 1826 behandelingen plaats. Het is onduidelijk wat de schijnbare discrepantie veroorzaakt.

De vierde therapie met jodium-131 is de mIBG-therapie. Het radioactieve jodium is opgenomen in het molecuul iobenguane (mIBG, ook metaiodobenzylguanidine genoemd), wat voor het lichaam gelijk is aan noradrenaline. Deze behandeling wordt toegepast bij neuro-endocrine tumoren (NET). Een aantal van deze patiënten is nog kind. Deze behandeling is afgelopen jaar bij ongeveer twintig patiënten toegepast, in de benaderde ziekenhuizen. (In het IMS worden voor 2014 311 NET-therapieën in totaal gerapporteerd.) Mogelijke alternatieven voor deze behandeling worden onderzocht (Bomanji 2012, Nastos 2017).

3.1.4

Iridium-192 (Ir-192)

De afterloader-apparaten waarmee brachytherapie-behandelingen worden uitgevoerd, bevatten een iridium-192 bron. Deze bron moet ongeveer iedere vier maanden worden vervangen om optimale behandelingen te kunnen geven.

Met de afterloaders worden verschillende tumoren behandeld. De meest voorkomende behandelingen worden uitgevoerd bij baarmoederkanker (endometriumcarcinoom) en baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Daarnaast wordt slokdarmkanker ook behandeld met een afterloader, maar dat gaat om minder patiënten per jaar (het exacte aantal is onbekend). Ook vaginacarcinomen worden met brachytherapie behandeld, maar dat is een zeldzame aandoening (64 nieuwe patiënten in 2015, IKNL).

Er wordt onderzoek gedaan of prostaatcancer ook met een afterloader behandeld kan worden. Het voordeel is dan dat er geen zaadjes in de prostaat geplaatst hoeven worden, wat met de huidige brachytherapiebehandeling met I-125 wel nodig is.

Het is ook mogelijk de brachytherapiebehandeling te combineren met chirurgie. Dat gebeurt bijvoorbeeld voor de behandeling van tumoren op

de blaaswand of in het rectum. Vaak is de chirurg niet in staat de gehele tumor te verwijderen (bijvoorbeeld omdat die ingegroeid is in de buurt van zenuwen of andere kritieke organen). Er wordt dan tijdens de operatie een brachytherapiebehandeling gedaan, waarbij een matje met brachytherapienaalden direct op het achterblijvende tumorweefsel wordt gelegd dat daar gedurende enige tijd een hoge dosis afgeeft. Volgens informatie van de NVRO zijn in 2015 in Nederland 1724 behandelingen met Ir-192 uitgevoerd, gebruikmakend van 24 afterloaders.

Voor een deel kan brachytherapie worden vervangen door externe bestraling, maar de overlevingskans met brachytherapie is vooral voor gynaecologische tumoren hoger en het geeft minder bijwerkingen dan externe bestraling.

Strohmaier en Zwierzchowski (2011) hebben Ir-192 met Co-60 vergeleken voor diverse brachytherapie-toepassingen (waaronder de behandeling van gynaecologische tumoren) en claimen dat Co-60 net zo goed werkt. De geïnterviewde deskundigen geven aan het hier niet mee eens te zijn, omdat Co-60 zou leiden tot een hogere dosis voor het omliggende weefsel. Verder is Co-60 net als Ir-192 afkomstig uit een reactor en de halveringstijd van 5 jaar is ongunstig voor ziekenhuisgebruik: het levert veel afval dat nog vrij lang (100 jaar) moet worden opgeborgen.

3.1.5

Lutetium-177 (Lu-177)

Met lutetium-177 zijn verschillende behandelingen mogelijk. Het kan (net als andere isotopen) gekoppeld worden aan PSMA (Prostaat Specifiek Membraan Antigen). Deze stof bindt aan de PSMA-receptor op prostaatkankercellen. Op deze manier kan heel precies een dosis worden afgegeven aan de prostaatkankercellen en kunnen ook uitzaaiingen worden behandeld die niet in het bot zitten. (Voor botmetastasen zijn alternatieve behandelingen met strontium, samarium of renium mogelijk.) De behandeling met lutetium is nu nog deels in onderzoeksfase, maar zal zich snel verspreiden (schatting van benaderde ziekenhuizen: 270 patiënten in 2017).

Een van de onderzoeken die met lutetium-PSMA wordt gedaan, is kijken aan welke kankersoorten het PSMA zich nog meer bindt. De PSMA-receptor blijkt niet heel uniek te zijn voor prostaatkanker, dus deze behandeling is mogelijk ook voor andere tumoren geschikt. Of de behandeling met lutetium-PSMA de meest geschikte is, is per patiënt verschillend. Voor sommige patiënten biedt lutetium-PSMA waarschijnlijk de beste behandeling en zijn alle alternatieven 'second best'. Voor welke patiëntengroep dit geldt, moet nog blijken uit onderzoek.

Naast koppeling aan PSMA, is het ook mogelijk lutetium (net als andere isotopen) te koppelen aan *dotatate*. Hiermee kunnen neuro-endocriene tumoren (NET) worden behandeld (een voorbeeld is alvleesklierkanker). NET beschrijft een grote diversiteit aan ziektebeelden. Afhankelijk van welk orgaan getroffen is, is het verloop van de ziekte heel anders. Het is een redelijk zeldzame aandoening, en er zijn geen alternatieve behandelingen voor de patiënten die in aanmerking komen voor de lutetium-dotatate behandeling. Er zijn afgelopen jaar ongeveer vierhonderd patiënten behandeld in de benaderde ziekenhuizen. In

totaal zijn er volgens het IMS in 2014 311 patiënten behandeld voor NET; daar vallen echter meerdere behandelingen onder.

3.1.6

Jodium-125 (I-125)

Jodium-125 wordt geleverd als klein, vast bronnetje ter grootte van ongeveer het kleine pootje van een nietje. Deze zaadjes, zoals ze genoemd worden, worden gebruikt in de brachytherapie bij de behandeling van prostaatkanker. De zaadjes worden dan (door middel van een operatie) in de tumor geplaatst, waar ze lokaal hun stralingsdosis afgeven. Zo wordt het omliggende, gezonde weefsel gespaard. Een alternatieve brachytherapie-behandeling is met een afterloader met een iridium-bron. Andere alternatieven zijn externe bestraling (levert meer dosis aan het gezonde weefsel) of chirurgie (compleet andere behandeling met andere bijwerkingen).

Een tweede toepassing van deze zaadjes is als marker bij onder andere borstkankerpatiënten. De marker geeft dan de locatie van de tumor aan. Een alternatief hiervoor is een draadje vanaf de huid tot in de tumor, dat voorafgaand aan de operatie moet worden ingebracht. De zaadjes hebben als voordeel dat ze voor meerdere doelgebieden kunnen worden gebruikt (dus niet alleen bij borsttumoren) en minder belastend zijn voor de patiënt. Ook heeft het logistieke voordelen, omdat het niet vlak voor een operatie ingebracht hoeft te worden.

Verder wordt het ook gebruikt voorafgaand aan neoadjuvante chemotherapie (chemotherapie voorafgaand aan een operatie), omdat de tumor na deze therapie niet goed meer te voelen of te zien is. Het is handig de plaatsbepaling van de oorspronkelijke tumor voorafgaand aan de neoadjuvante behandeling te doen, zodat de plaats van de originele tumor na de chemotherapie voor de chirurg nog te vinden is.

In een RIVM-notitie (Smetsers e.a., 2016) werd gesteld dat een klein aantal cyclotrons gemakkelijk de wereld van jodium-125 kon voorzien. Dit was gebaseerd op een artikel van Hoedl en Updegraff (2015). Nadere bestudering van de literatuur, met name het artikel van Hohn e.a. (2001), heeft ons tot de conclusie gebracht dat de schatting van Hoedl en Updegraff veel te optimistisch is. Het artikel dat zij als referentie opgeven (Petrusenko, 2011) is consistent met de schattingen die wij op basis van het artikel van Hohn e.a. hebben gemaakt. Deze schattingen vallen een factor 5 tot 10 lager uit. Bovendien gaan Hoedl en Updegraff voorbij aan het feit dat er naast jodium-125 ook zeer veel jodium-124 wordt geproduceerd. Dat alles bij elkaar maakt productie van jodium-125 met een cyclotron bij nader inzien erg onaantrekkelijk.

3.1.7

Holmium-166 (Ho-166)

Dit kan gebruikt worden voor radio-embolisatie bij levertumoren, net als yttrium. Bij deze behandeling worden de bolletjes met daaraan het holmium op de operatiekamer ingespoten in de ader die een gedeelte van de lever voorziet van bloed. De bolletjes gaan vastzitten in het haarvatennetwerk van de levertumoren en geven daar hun straling af. Het voordeel van holmium is dat het zichtbaar is op een MRI-scan. Deze behandeling is nu nog vrij nieuw, vorig jaar twintig keer toegepast, en wordt langzaam uitgebreid naar meerdere ziekenhuizen. De zorgverzekeraars hebben voor 2017 voor veertig behandelingen toestemming gegeven. Radio-embolisatie kan als alternatief worden uitgevoerd met yttrium-90, wat ook een reactornuclide is.

3.1.8 *Yttrium-90 (Y-90)*

Yttrium wordt voor verschillende behandelingen gebruikt. Zo kan het, gekoppeld aan nanobolletjes met een diameter van 200 nm, worden ingespoten in gewrichten bij mensen met permanente gewrichtsontstekingen (radiosynoviorthesis). Voor deze behandeling worden ook andere radionucliden gebruikt, zoals erbium-169 en renium-186. Echter, door de fysische eigenschappen ('hoe ver dringt de straling door in het weefsel van het gewricht') is er voor ieder gewricht eigenlijk maar één optimaal nuclide. Deze behandeling (met Y-90) wordt ongeveer 50 keer per jaar toegepast bij de benaderde ziekenhuizen. Totaal werden de gewrichtsbehandelingen in 2014 volgens het IMS 75 keer toegepast. Alternatieven voor deze behandeling zijn opereren of pijnstillers toedienen. Opereren geeft een langere hersteltijd voor de patiënt en is daardoor niet optimaal. De behandeling met pijnstillers is slechts symptoombestrijding en moet continu worden toegepast. Daarnaast kan het yttrium, gekoppeld aan andere bolletjes, worden gebruikt voor radio-embolisatie van de lever, net als holmium. Dit gebeurde in 2016 bij de benaderde ziekenhuizen ongeveer 150 keer. Het is onduidelijk hoeveel keer het in heel Nederland is toegepast. Voor de radio-embolisatiebehandeling bestaat geen alternatief. Yttrium-90 kan ook worden gebruikt in een behandeling zonder bolletjes, maar met een immunotherapie-tracer. Dit heet radio-immunotherapie en is een behandeling voor non-hodgkin-lymfomen. Ondanks de goede resultaten van deze therapie wordt deze niet heel vaak toegepast. Volgens de NVNG zijn er in 2016 elf patiënten mee behandeld in Nederland.

3.1.9 *Erbium-169 (Er-169)*

Erbium-169 is een nuclide dat uitsluitend wordt gebruikt voor de behandeling van kleine gewrichten (in de hand). Deze therapie wordt ingezet bij mensen met permanente gewrichtsontstekingen (bijvoorbeeld bij reuma of artritis). De straling van het radionuclide doodt de steeds opnieuw ontstekende cellen aan de binnenkant van het gewricht en verlicht zo de pijn. Het isotoop wordt daarvoor gekoppeld aan bolletjes van 1000-2000 nm en ingespoten in het gewricht. Dit vindt plaats bij ongeveer 10-15 patiënten per jaar (alleen in Alkmaar). Mogelijke alternatieve behandelingen zijn hetzelfde als voor gewrichtsbehandelingen met yttrium en staan in de bijbehorende paragraaf beschreven.

3.1.10 *Renium-186 (Re-186)*

Renium-186 is een nuclide dat uitsluitend wordt gebruikt voor de behandeling van kleine gewrichten (schouder, elleboog). Ook dit is een behandeling tegen gewrichtsontstekingen. Het nuclide wordt daarvoor gekoppeld aan bolletjes van 50-300 nm en ingespoten in het gewricht. Dit vindt plaats bij ongeveer 10-15 patiënten per jaar. Mogelijke alternatieve behandelingen zijn hetzelfde als voor gewrichtsbehandelingen met yttrium en staan in de bijbehorende paragraaf beschreven.

3.1.11 *Strontium-89 (Sr-89)*

Strontium-89 wordt gebruikt bij de behandeling van botmetastasen (uitzaaiingen) van prostaatkanker. Het strontium gedraagt zich in het lichaam als calcium en gaat dus naar de plekken waar nieuw bot wordt aangemaakt. Dat gebeurt typisch in de botmetastasen van prostaatkanker. Zo worden deze uitzaaiingen effectief bestreden. Dit is

een palliatieve behandeling die erop gericht is de pijn van de patiënt te verminderen.

Er zijn nog meer isotopen die hiervoor gebruikt worden. In vergelijking met de andere heeft strontium als nadeel dat het niet samen gegeven mag worden met chemotherapie vanwege de lange halfwaardetijd. Strontium is afgelopen jaar bij ongeveer 25 patiënten gebruikt (IMS 2014: 22). Een ander alternatief is pijnbestrijding met medicatie. Hiervoor worden vaak opiaten gebruikt die flinke bijwerkingen hebben.

3.1.12 *Samarium-153 (Sm-153)*

Samarium-153 wordt gebruikt bij de palliatieve behandeling van botmetastasen. Een verschil met de behandeling met strontium is, dat de primaire tumor niet per definitie prostaatkanker hoeft te zijn. Net als bij strontium is samarium een pijn-bestrijdende behandeling. Samarium is afgelopen jaar bij ongeveer zeventig patiënten gebruikt in de benaderde ziekenhuizen; landelijk zal dit iets meer zijn (IMS 2014: 120).

3.1.13 *Renium-188 (Re-188)*

Ook met renium-188 kan een pijn-bestrijdende behandeling worden gegeven bij botmetastasen. En net als bij samarium maakt het niet uit waar de primaire tumor heeft gezeten. Er wordt momenteel onderzocht of een behandeling met renium ook levensverlengend is. De pijn-bestrijdende behandeling is afgelopen jaar ongeveer honderd keer toegepast (wordt alleen in het Meander MC toegepast op dit moment).

3.1.14 *Radium-223 (Ra-223)*

Radium-223 kan ook worden gebruikt voor botmetastasen van prostaatkanker. Er is echter een verschil met strontium, samarium en renium en dat is dat dit een tweedelijns behandeling is, in plaats van de palliatieve pijnbestrijding die de andere isotopen geven. Een tweedelijns behandeling kan gegeven worden als de eerstelijns behandeling niet meer werkt. Vaak is de eerstelijns behandeling chemotherapie, chirurgie of externe radiotherapie. Als de tumor daarna terugkomt, kan radium worden ingezet. Radium is niet getest voor pijnbestrijding, maar heeft een levensverlengende werking. Of renium ook levensverlengend kan werken, wordt momenteel onderzocht.

Een nadeel van de behandeling met radium, is dat dit middel erg duur is en alleen werkt voor botmetastasen. Het afgelopen jaar is de radiumtherapie bij ongeveer 1100 patiënten toegepast in de benaderde ziekenhuizen. Volgens de NVNG werden er in 2016 landelijk 1308 patiënten behandeld met radium-223.

Ook naar radium wordt onderzoek gedaan. Mogelijk kan het in de toekomst worden ingezet voor de behandeling van botmetastasen van alle primaire tumoren en niet alleen van prostaattumoren.

Eventuele alternatieven zijn vaccinatie-immunotherapie of chemotherapie. Het is per patiënt verschillend of dit een gelijkwaardig alternatief is.

3.1.15 *Rubidium-82 (Rb-82)*

Rubidium-82 kan gebruikt worden voor hartperfusieonderzoek; hiermee kan worden gemeten wat de doorbloeding van de hartspier is. Het is een generatorproduct en de generator kost ongeveer 60.000 euro. Om op een rendabele manier de generator te gebruiken, moeten er jaarlijks ongeveer 2000 onderzoeken mee worden verricht. Van de benaderde ziekenhuizen

zijn er twee in het bezit van een generator. Er zijn hiermee afgelopen jaar ongeveer 4200 onderzoeken verricht. Hoeveel ziekenhuizen in Nederland beschikken over een rubidiumgenerator is onbekend.

Alternatieven voor rubidium zijn water (H_2O) gelabeld met zuurstof-15 (O-15) of ammonium (NH_3) gelabeld met stikstof-13 (N-13). Dit onderzoek kan echter alleen uitgevoerd worden als het ziekenhuis een cyclotron op het terrein heeft, want deze stoffen kunnen slechts met een cyclotron gemaakt worden. De halveringstijden zijn te kort om deze stoffen naar een ander ziekenhuis te vervoeren: de halveringstijd van O-15 bedraagt 2 minuten en die van N-13 bijna 10 minuten. Andere alternatieven zijn scans met technetiumtracers, daar is echter geen kwantitatieve meting mee mogelijk.

3.1.16 *Xenon-133 (Xe-133)*

Xenon-133 is een edelgas dat gebruikt kan worden voor longventilatieonderzoeken. De meeste ziekenhuizen hebben dit radionuclide inmiddels vervangen door krypton-81m (Kr-81m). De alternatieven zijn hetzelfde als bij Krypton-81m, zie hieronder.

3.1.17 *Krypton-81m (Kr-81m)*

Krypton-81 is een edelgas dat wordt gebruikt voor longventilatieonderzoek. Met dit onderzoek wordt gekeken of in- en uitgedemde lucht overal in de longen kan komen. Dit is een relatief duur onderzoek en het onderzoek wordt daardoor niet heel vaak uitgevoerd (vorig jaar ongeveer 600 keer in de benaderde ziekenhuizen). Een alternatief is met technetium gelabeld gas. Dit levert echter een hogere dosis op voor de patiënt.

Dit onderzoek kan ook met CT worden uitgevoerd. Sommige mensen komen hier echter niet voor in aanmerking. Dit heeft te maken met de contrastvloeistof die gebruikt dient te worden voor dit onderzoek (Hur, 2014).

Een alternatief zonder ioniserende straling is met spin-gepolariseerd helium-3 of xenon-129. Deze gassen bevinden zich in een energetische toestand waarin geen radioactieve straling wordt uitgezonden, maar die wel zichtbaar is op de MRI (Ebert, 1996; van Beek, 2004), en daar vindt dit onderzoek dan ook plaats. Onder de benaderde ziekenhuizen wordt dit onderzoek niet uitgevoerd.

3.1.18 *Kobalt-60 (Co-60)*

Kobalt-60 is een vaste bron. Deze wordt op de afdeling nucleaire geneeskunde gebruikt als ijkbron voor de gammacamera's. Door de lange halveringstijd (5 jaar) is de bron lang te gebruiken. De uniformiteit maakt kobalt erg geschikt om de gammacamera's mee te ijken. Daarnaast zijn er toepassingen in de externe radiotherapie. Daar wordt de bron gebruikt voor uitwendige bestralingen door heel gedoseerd de afscherming van de bron weg te halen. Dit is bijvoorbeeld het geval in de gamma-knife, een apparaat waarmee heel precies hersenmetastasen kunnen worden bestraald. Er staan twee van deze apparaten in Nederland (Tilburg en Amsterdam). Het alternatief hiervoor is externe radiotherapie. De gamma-knife kan echter preciezer een hogere dosis toedienen. Protontherapie zou in de toekomst een alternatief kunnen zijn.

3.1.19 *Koper-64 (Cu-64)*

Koper-64 is een experimentele PET-tracer. Koper is chemisch goed te koppelen aan andere stoffen, waardoor het een aantrekkelijke tracer is. Het nadeel is de lange halveringstijd (bijna 13 uur) en daardoor de relatief hoge stralingsbelasting voor de patiënt. Voor farmacokinetisch onderzoek (naar de opname en uitscheiding van niet-lichaamseigen stoffen) is de lange halveringstijd juist weer een voordeel. De tracer wordt nu alleen nog experimenteel gebruikt.

3.1.20 *Chroom-51 (Cr-51)*

Chroom-51 wordt gebruikt voor nierklaringsonderzoek, als er leveringsproblemen zijn met andere nucliden die voor dit onderzoek geschikt zijn. Het onderzoek wordt met verschillende isotopen in totaal ongeveer honderd keer per jaar uitgevoerd. Het nierklaringsonderzoek gebeurt bijvoorbeeld als iemand bij leven een nier wil afstaan, om te kijken of de nierfunctie daar goed genoeg voor is. Daarnaast wordt chroom-51 ook gebruikt bij een zeer specifieke darmaandoening. Omdat dit een selecte groep patiënten betreft, is dit slechts een kleine groep (in de benaderde ziekenhuizen bij minder dan tien patiënten per jaar). Er is geen alternatief voor deze darmbehandeling. Er is ook een diagnostische toepassing met gelabelde bloedcellen. Dit wordt ingezet bij bepaalde bloedziekten om een goede diagnose te kunnen stellen. Van het gelabelde bloed is precies te volgen waar het heen gaat in het lichaam. Dit onderzoek wordt slechts sporadisch uitgevoerd (minder dan tien keer per jaar bij de benaderde ziekenhuizen).

3.1.21 *Fosfor-32 (P-32)*

Fosfor-32 wordt gebruikt voor twee doeleinden. De eerste is het behandelen van myeloproliferatieve ziekten (een aantal bloedziekten). Dit is de gekozen behandeling als de patiënt niet meer reageert op medicatie. Er zijn dus geen alternatieven voor deze behandeling. Er worden jaarlijks ongeveer twintig patiënten met deze aandoening met deze therapie behandeld (IMS 2014: 22). Een tweede behandeling met fosfor-32 is voor maligne ascites, vochtophoping in de buik bij een maligniteit (kanker). Dit betreft een palliatieve behandeling die een betere kwaliteit van leven geeft voor uitbehandelde patiënten. Volgens de NVNG werd deze behandeling de afgelopen drie jaar niet toegepast in Nederland. Alternatieven zijn onbekend.

3.1.22 *Goud-198 (Au-198)*

Goud-198 wordt als brachytherapie toegepast voor diverse soorten kanker, vooral als er sprake is van ophoping van vloeistoffen tussen weefsels. Goud-198 geeft in korte tijd hoge doses af: dat heeft een therapeutisch voordeel, maar leidt ook tot hoge doses voor medewerkers. Het zou daarom enigszins uit de gratie zijn. De benaderde ziekenhuizen geven dan ook aan dat dit niet meer gebruikt wordt.

3.2 Verschuivingen in de nucleaire geneeskunde en verwachte ontwikkelingen

3.2.1 *Algemeen huidig beeld: sterkere groei PET dan gamma/SPECT*

Het gros van de patiënten komt op de afdeling nucleaire geneeskunde voor een diagnostische scan. Deze worden gemaakt op een gamma/SPECT-camera of met de PET-scanner. Er zijn in Nederland veel meer gamma/SPECT-camera's dan PET-scanners. In de diagnostiek lijkt een verschuiving gaande in de verhouding van PET- met gamma/SPECT-scans: beide nemen toe maar PET meer. Niet alle gamma- of SPECT-onderzoeken zullen door PET worden vervangen, redenen hiervoor zijn:

- Een PET-scan is duurder dan een gamma- of SPECT-onderzoek. Dit komt doordat de radio-isotopen en de aanschaf van het apparaat duurder zijn.
- Soms is de stralingsbelasting hoger van het PET-alternatief.
- Er bestaat niet voor ieder diagnostisch onderzoek een PET-alternatief.
- Er zijn op dit moment niet voldoende PET-scanners in Nederland om alle gamma- of SPECT-onderzoeken over te nemen.

Op dit moment zijn er voldoende PET-scanners in Nederland om alle oncologische scans uit te kunnen voeren. De capaciteit is echter niet voldoende om ook de overige diagnostiek hieraan toe te voegen. Dit betekent in het bijzonder dat als technetium en andere SPECT-nucliden plotseling niet meer beschikbaar zouden zijn, men niet binnen korte tijd alle diagnostiek kan laten overnemen door PET-scanners; daarvoor staan er nu te weinig in Nederland.

Zoals hierboven beschreven zijn PET-nucliden per toediening duurder dan technetium. Dit komt enerzijds doordat technetium relatief goedkoop is (de prijs lijkt niet de kostprijs te dekken) en anderzijds omdat de meeste PET-nucliden op locatie moeten worden gemaakt vanwege de korte halveringstijd.

PET-nucliden worden in cyclotrons gemaakt en in GMP (*Good Manufacturing Practice*)-laboratoria bewerkt. Als een ziekenhuis niet beschikt over een eigen cyclotron en een eigen GMP-lab, zijn ze aangewezen op een leverancier die kant-en-klaar steriele spuiten kan leveren. Momenteel biedt alleen GE Healthcare die mogelijkheid (voor de PET-nucliden met een langere halveringstijd, zodat vervoer mogelijk is zoals bij fluor-18, F-18, dat een halveringstijd van bijna 2 uur heeft). In Nederland hebben alleen UMCG, VUmc, MCA, Erasmus en Radboudumc een GMP-lab.

Andere PET-tracers hebben veelal halveringstijden die te kort zijn om de tracers te vervoeren (de halveringstijd van zuurstof-15 is 2 minuten, die van stikstof-13 bijna 10 minuten). Om deze tracers te kunnen gebruiken, moet het ziekenhuis beschikken over een eigen cyclotron en een eigen GMP-lab. Deze voorzieningen (laboratoria en personeel) kosten veel geld, waardoor deze radiofarmaca duurder zijn dan andere. Naast de PET-tracers en de voorzieningen, is ook de PET-scanner zelf duurder dan een SPECT-scanner. Een schatting van de aanschafkosten voor de verschillende apparaten is weergegeven in Tabel 2. Dit betreft alleen de kosten voor de apparatuur, niet voor benodigde faciliteiten en menskracht.

Tabel 2: Overzicht van geschatte aanschaffkosten van verschillende apparatuur op basis van gesprekken met verschillende nucleair geneeskundigen.

Apparatuur	Geschatte kosten
SPECT-scanner	ca. € 800.000
PET-CT-scanner	ca. € 2.000.000
PET-MR scanner	ca. € 4.500.000
Cyclotron	ca. € 1.200.000

Bovenstaande argumenten zorgen ervoor dat lang niet alle technetiumonderzoeken op afzienbare termijn vervangen zullen en kunnen worden door een PET-scan. Dit zorgt ervoor dat de vraag naar technetium niet enorm zal veranderen in de komende jaren. Ook het feit dat technetium gemakkelijk te verwerken is en goed gedistribueerd kan worden met de generatoren (waardoor het algemeen beschikbaar is) zorgt ervoor dat technetium populair blijft. Wellicht zal de vraag in Nederland licht stijgen door de vergrijzing en een verhoogde zorgconsumptie.

3.2.2 *Verschuivingen in hartonderzoeken*

Veel hart-perfusieonderzoeken worden in Nederland gedaan met technetium. In de VS is rubidium-82 (Rb-82) een belangrijk nuclide voor hartonderzoek. Dit nuclide is meestal afkomstig van een generator met strontium-82 dat door een reactor is geproduceerd. Er bestaan cyclotrons die strontium-82 kunnen produceren.

Rubidium heeft als voordeel dat het onderzoek kwantitatief uitgevoerd wordt. Met technetium kan alleen worden gekeken naar de relatieve doorbloeding van de hartspier op een bepaalde plaats (kwalitatief onderzoek), terwijl het met rubidium mogelijk is de doorbloeding te meten (in het aantal milliliter per seconde, kwantitatief onderzoek). Twee ziekenhuizen in Nederland maken gebruik van Rb-82 en twee andere onderzoeken de mogelijkheden om dit te gaan gebruiken. Het is echter ook mogelijk om hartperfusieonderzoek te doen met water dat met O-15 is gelabeld. Dit is een cyclotronproduct met een zeer korte halveringstijd (2 minuten). Het cyclotron moet dus op locatie aanwezig zijn om dit onderzoek te kunnen uitvoeren. Dit wordt bijvoorbeeld bij het VUmc gedaan. Ook het onderzoek met O-15 is kwantitatief. Het is bovendien minder belastend voor de patiënt.

Een ander door cyclotrons geproduceerd radionuclide dat gebruikt kan worden voor kwantitatief hartperfusieonderzoek is N-13 (gebonden aan ammonium). Stikstof-13 heeft een halveringstijd van bijna 10 minuten en moet dus ook op locatie gemaakt worden. Dit wordt onder andere gebruikt in de Noordwest Ziekenhuisgroep te Alkmaar.

Het beschikbaar komen van meer cyclotrons bij ziekenhuizen (mede door de ontwikkeling van goedkopere, kleine cyclotrons) zou kunnen leiden tot het meer gebruiken van O-15 en/of N-13. Dat zou een daling in de technetiumvraag kunnen bewerkstelligen. Voor een overzicht van alle karakteristieken van de verschillende PET-tracers zie Tabel 2 in Driessen, 2017.

3.2.3 *Verschuiving botscans*

Het is mogelijk om skeletonderzoek met Tc-99m en een SPECT-scanner te vervangen door een PET-scan met natriumfluoride gelabeld met F-18. Dit laatste nuclide is een cyclotronproduct met een halveringstijd van 109 minuten. Het technetium voor de botscan is per scan vijfmaal

goedkoper dan het F-18 natriumfluoride dat nodig is voor de PET-scan. Daarnaast is de SPECT-scanner ongeveer 2,5 maal goedkoper dan een PET-scanner. Mede daarom wordt nu vaak gewoon nog voor de SPECT-scan met technetium gekozen.

De PET-scan heeft een hogere resolutie, maar die hogere resolutie is niet voor alle diagnoses noodzakelijk. Het is mogelijk dat in tijden van technetiumtekorten PET als alternatief zal worden ingezet.

3.2.4 *Selectieve interne radiotherapie (SIRT)*

SIRT wordt uitgevoerd met zeer kleine kunststof bolletjes (minder dan een micrometer) die een radionuclide bevatten. Deze bolletjes worden in de operatiekamer ingespoten in de ader die een gedeelte van een orgaan van bloed voorziet en gaan dan vastzitten in de vaatstructuur van dat orgaan. Daar geeft het radionuclide zijn dosis heel lokaal af. Zo is een heel precieze behandeling mogelijk.

Deze behandeling wordt nu gebruikt voor levermetastasen van darmkanker. Een geregistreerd middel bestaat uit bolletjes met Y-90. Er wordt onderzoek gedaan naar holmium-166 als alternatief voor yttrium-90. Het voordeel van holmium is namelijk dat dit ook zichtbaar is op een MRI-scan. Beide radionucliden zijn reactorproducten. Voor SIRT wordt, zowel voor yttrium-90 als voor holmium-166, een sterke groei voorzien, omdat dit de enige behandeling is voor deze typen van kanker.

3.2.5 *Palliatieve behandeling van botmetastasen bij prostaatkanker*

Voor de behandeling van botmetastasen bij prostaatkanker worden verschillende isotopen gebruikt. Dit zijn isotopen die zich in het lichaam gedragen als calcium en daarom terechtkomen in het bot. Dit zorgt voor verlichting van pijn en soms is er ook een levensverlengend effect. Alternatieve pijnbestrijding is soms mogelijk met pijnstillende medicatie of externe bestraling (afhankelijk van de plaats in het lichaam). Er wordt voor een behandeling met radio-isotopen gekozen als dit een verhoging van de kwaliteit van leven oplevert.

De gebruikte isotopen zijn: strontium-89, samarium-159, renium-188, radium-223 en (nog in onderzoek, gekoppeld aan PSMA) lutetium-177. De werking en effecten van strontium en samarium zijn niet recent klinisch-wetenschappelijk onderzocht. Dat is onlangs wel gedaan voor radium-223, door de fabrikant (Bayer) (Nilsson, 2005). Uit dit klinische onderzoek bleek dat radium-223 een levensverlengend effect heeft. Dit leidt momenteel tot een stijging in het gebruik van radium-223, dat hierdoor wordt gezien als een tweedelijns behandeling. Het mag niet gegeven worden puur als pijnbestrijding, maar is een tweede behandeloptie als de eerste niet (meer) werkt. Een nadeel van de radiumtherapie is dat het duur is (4.500 euro voor één toediening, één behandeling betekent gemiddeld zes toedieningen). De verwachting is dat vanwege de hoge kosten de vraag naar radiumtherapie, die nu nog toeneemt, over een jaar of twee stabiel wordt.

Strontium, samarium en renium worden gezien als onderling vergelijkbaar in effectiviteit, voor wat betreft pijnbestrijding. Samarium lijkt iets populairder dan strontium, omdat het iets minder bijwerkingen geeft en omdat strontium niet in combinatie met chemotherapie gegeven mag worden. Renium-186 wordt voor dit doeleinde niet meer gemaakt en dus ook niet meer gebruikt in Nederland.

Renium-188 wordt momenteel gebruikt en onderzocht in het Meander Medisch Centrum in Amersfoort. Dit is de krachtigste bètastraler die momenteel commercieel verkrijgbaar is, en daardoor zeer geschikt voor het behandelen van botmetastasen. Uit onderzoek van het Meander Medisch Centrum blijkt dat renium-188 ook een levensverlengende werking heeft (Van Dodewaard-de Jong, *submitted*). Dit was ook al aangetoond in eerdere studies, maar die waren meestal uitgevoerd met kleine groepen patiënten. Verder loopt er nu een nieuwe studie waarbij wordt gekeken naar de levensverlengende werking van herhaalde toediening van renium. Waarschijnlijk geeft herhaalde toediening een betere uitkomst dan een enkele toediening. Een andere grote studie die binnenkort start is de RERA (Re versus Ra)-studie, waarin radium- en reniumtherapie vergeleken gaan worden.

De behandeling met lutetium is nog in de onderzoeksfase: er is in 2013 een zogenoemde *phase-2 trial* gedaan (Tagawa, 2013). Lutetium-177 wordt dan gekoppeld aan PSMA. Het PSMA bindt aan een receptor die aanwezig is op de kankercellen. Zo wordt het lutetium naar de kankercellen toegebracht. Hierdoor kan 177-lutetium-PSMA ook uitzaaingen van prostaatkanker naar andere organen behandelen (in plaats van alleen bottumoren). De in de literatuur beschreven resultaten zijn veelbelovend (Ahmadzadehfar, 2015; Kratochwil, 2015). In Utrecht is onlangs de eerste patiënt behandeld. Gezien de goede resultaten geven meerdere experts aan een enorme stijging te verwachten in het gebruik van lutetium. Door de grote groep patiënten met prostaatkanker (in 2015 10.497 nieuwe patiënten, IKNL) zal de toepassing in de toekomst fors toenemen.

Een nieuwe ontwikkeling die hiermee verband houdt, is de behandeling met PSMA gekoppeld aan alfastralers (in plaats van een bètastraler zoals lutetium-177). Hiermee kan hetzelfde effect worden bereikt als met lutetium-PSMA, namelijk het bestrijden van metastasen overal in het lichaam, maar dan nog selectiever. Dat komt omdat de dracht (de maximale afstand die een deeltje in het lichaam kan afleggen) van een alfadeeltje veel kleiner is dan die van een bètadeeltje. Er worden al patiënten behandeld met deze nieuwe technieken in Duitsland (Kratochwil, 2016) en New Jersey (Bandeekar, 2014). Het zou kunnen dat deze behandelingen (in studieverband) over enkele jaren beschikbaar zijn in Nederland. In dat geval is er een kans dat lutetium-PSMA op termijn weer vervangen gaat worden door radio-isotopen van bismut (Sathekge, 2017) en actinium (Kratochwil, 2016; Bandeekar, 2014).

3.2.6 *Radiosynovectomie voor gewrichten*

Radiosynovectomie is een behandelingsoptie bij gewrichtsklachten door ontstoken gewrichten. Dit komt bijvoorbeeld voor bij reuma of artritis. Er wordt een vloeistof in het gewricht gespoten met daarin radioactief gelabelde bolletjes. Deze bolletjes blijven in de gewrichtsholte en het nuclide aan deze bolletjes bestraalt daar het ontstoken weefsel. Afhankelijk van het type gewricht wordt er voor een nuclide gekozen. Deze keuze wordt gedaan op basis van de fysische eigenschappen van het nuclide, zoals de dracht in kraakbeen en ander gewrichtsweefsel. De gewrichtstherapie met yttrium-90 wordt bij een aantal ziekenhuizen uitgevoerd. De therapie met erbium-169 wordt alleen uitgevoerd in Alkmaar. Deze behandeling is relatief onbekend en zou bij grotere

bekendheid kunnen groeien, al wordt dat niet direct verwacht. De vraag naar deze radionucliden zal stabiel blijven.

3.2.7

Brachytherapie

De belangrijkste patiëntengroepen voor brachytherapie zijn de patiënten met gynaecologische tumoren. Bijvoorbeeld bij baarmoederkanker (endometriumcarcinoom) wordt brachytherapie veel toegepast. Enerzijds is dit een aanvulling op de chirurgische behandeling, maar het kan ook worden ingezet om een recidive (terugkeer) op de top van de vagina te voorkomen. De incidentie van baarmoederkanker is stabiel, maar er wordt een stijging verwacht vanwege de vergrijzing. Anderzijds komen steeds minder patiënten in aanmerking voor brachytherapie, dus zal de vraag waarschijnlijk stabiel blijven.

Naast baarmoederkanker wordt ook baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom) veel behandeld met brachytherapie. Door het bevolkingsonderzoek is de incidentie al jaren stabiel (rond de 700 nieuwe patiënten per jaar, vanaf 1990, bron: IKNL). Mogelijk zal de incidentie in de komende decennia afnemen vanwege de HPV-vaccinaties. Volgens een inventarisatie van de NvRO uit 2015 worden er jaarlijks vijftig patiënten met vaginacarcinoom behandeld met brachytherapie. Voor baarmoederhalskanker en vaginacarcinoompatiënten geldt dat het vervangen van brachytherapie door uitwendige radiotherapie ca. 20 procent minder kans op overleven biedt, naast een toename van bijwerkingen (Logsdon e.a., 1999; Han e.a., 2013; Tanderup e.a., 2014).

Verder kan ook slokdarmkanker behandeld worden met brachytherapie. De incidentie van slokdarmkanker is stabiel. Onlangs is in Italië onderzoek gedaan naar deze behandeling en daaruit bleek dat brachytherapie niet altijd ingezet wordt (Fuccio, 2016), terwijl dit de beste behandeloptie is (Laskar, 2015). Ook in Nederland zijn geen heldere richtlijnen voor het kiezen van een behandeling in het geval van palliatieve behandeling van slokdarmkanker (Opstelten, 2016). Als de samenwerking tussen de interventieradioloog en de radiotherapeut zich intensificeert, is er een enorme groei in de brachytherapie mogelijk. De methoden die nu toegepast worden door de interventieradioloog, zoals HIFU/RFA (High-Intensity Focussed Ultrasound/RadioFrequente Ablatie) of cryotherapie, vereisen ongeveer dezelfde technieken als brachytherapie. Het effect van straling op cellen is beter onderzocht dan het effect van bijvoorbeeld cryotherapie, wat een snelle introductie van brachytherapie zou kunnen ondersteunen. Zo wordt er bijvoorbeeld nagedacht over een behandeling met brachytherapie voor levertumoren die heel erg lijkt op de RFA-methode die de interventieradiologen toepassen.

Ander onderzoek in de brachytherapie vindt plaats bij de behandeling van prostaatkanker. Dit wordt nu meestal behandeld met jodium-125-zaadjes, maar dat kan ook met een afterloader. De incidentie van prostaatkanker zou op kunnen lopen nu er betere screening beschikbaar is, waardoor potentieel meer patiënten in aanmerking komen voor brachytherapie. Wegens de introductie van de operatierobot voor prostaatkanker lijkt de brachytherapie wat aan populariteit te verliezen. Om de artsen te helpen hun patiënten zo goed mogelijk voor te lichten, is er onlangs een overzichtsartikel gepubliceerd met alle radiotherapeutische behandelingen voor prostaatkanker (Vanneste, 2016).

Brachytherapie zal niet verdwijnen. In vergelijking met externe radiotherapie zijn de patiëntenaantallen klein, maar voor deze patiënten is dit wel de beste behandeloptie. Er zijn geen mogelijkheden om brachytherapie te vervangen door chemotherapie, want deze behandelingen worden vaak al tegelijkertijd gegeven. Wegens de beweegbaarheid van de organen waarvoor brachytherapie wordt voorgeschreven, is externe radiotherapie altijd een minder goede optie. Externe radiotherapie zal in deze gevallen altijd een hogere dosis geven aan het gezonde weefsel, wat meer kans op bijwerkingen met zich meebrengt.

3.2.8 *Alfa-therapie*

Er komen steeds meer publicaties van onderzoek waarin alfastralers worden gebruikt voor therapeutische toepassingen (Allen 2013; Bandekar 2014; Gudkov 2016; Huclier-Markai 2012; Kratochwil 2016; Melville 2015; Sathekge 2017; Staudacher 2014). Er wordt gesproken van 'targeted alfa therapie, TAT', waarbij de alfastralers aan specifieke tracers worden gekoppeld. Omdat alfastraling op zeer korte afstand schade aanricht, is het belangrijk dat de radionucliden tot in de tumor gebracht worden door de tracers. Het voordeel van deze vorm van therapie is dat het gezonde weefsel ongemoeid wordt gelaten. Het nadeel is dat de dosis op de nieren behoorlijk hoog kan worden, als de vervalproducten van de alfastralers via het bloed en vervolgens de nieren worden uitgescheiden (De Kruijf 2015; Heskamp 2017). Een van de gebruikte nucliden is astatine. Daarvoor is recent een generator ontwikkeld (Crawford 2017).

Een andere vorm van alfatherapie, waarbij geen gebruik wordt gemaakt van een tracer, is de brachytherapie met alfastralers. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een staafje, waarop Ra-224 wordt geladen. Deze staafjes worden op dezelfde manier gebruikt als de jodiumzaadjes en hebben ook een vergelijkbare afmeting (Cooks 2012). Het alfa-nuclide vervalst en de vervalproducten diffunderen rond in het weefsel en geven zo 5 mm rondom het staafje hun dosis af (Arazi 2010).

Deze behandeling doet ook iets met het immuunsysteem. Het lijkt het immuunsysteem te activeren, waardoor dat wordt aangespoord zelf eventuele metastasen aan te vallen. De precieze mechanismen hierachter worden momenteel onderzocht (Confino 2015, 2016). Tot nog toe heeft dit onderzoek plaatsgevonden in muizen, maar de eerste klinische trial in mensen zal binnenkort van start gaan.

3.2.9 *Theranostic*

Theranostic is een samenvoeging van 'therapeutic' en 'diagnostic' en beschrijft een trend in de nucleaire geneeskunde. Zoals eerder beschreven, bevat een radiofarmacon een molecuul van een bepaalde stof met daaraan gekoppeld een radionuclide. Dit molecuul kan van alles zijn, zolang het maar een rol speelt in een proces in het menselijk lichaam.

Een voorbeeld is het al eerder genoemde PSMA, dat bindt aan prostaatkankercellen. Het idee is dat er aan dit PSMA eerst een radionuclide wordt gekoppeld waarmee diagnostische beelden gemaakt

kunnen worden. Als je dit aan de patiënt geeft en je maakt een scan, kun je zien:

1. of het PSMA zich aan de kankercellen wil binden en
2. waar die kankercellen zich in het lichaam bevinden.

Als op de scan blijkt dat de patiënt cellen in zijn lichaam heeft die PSMA aan zich binden, wordt daarna opnieuw PSMA toegediend. Deze keer zit het PSMA gekoppeld aan een therapeutisch nuclide. Op alle plekken waar op de scan te zien was dat het PSMA zich aan kankercellen bond, zal dan nu dit nieuwe PSMA zich binden, zodat het therapeutische radionuclide de kankercellen kapot kan stralen.

Een belangrijk theranostisch duo is gallium-68/lutetium-177, omdat ze chemisch gezien aan dezelfde moleculen te koppelen zijn. Er wordt om deze reden een toename verwacht in interesse in deze nucliden (MEDraysintell, 2017).

3.2.10 *PET-tracers Cu-64 en Zr-89*

Koper-64 (Cu-64) en zirconium-89 (Zr-89) zijn PET-tracers die volop in ontwikkeling zijn. In Nederland wordt zirconium-89 op dit moment al gebruikt, koper-64 niet. Het is chemisch gemakkelijk te koppelen aan allerhande liganden, waardoor het voor vele doeleinden geschikt is. Het nadeel is de relatief lange halveringstijd voor PET en daardoor de hoge stralingsbelasting voor de patiënt. Het is nog onduidelijk hoe de vraag naar beide tracers zich in de toekomst zal ontwikkelen.

3.2.11 *Y-90 Zevalin*

Zevalin is een merknaam van een geregistreerd geneesmiddel. Het is een antistof die zich bindt aan non-hodgkin-lymfocytcellen en zo de kanker te lijf gaat. Omdat er ook nog Y-90 aan gekoppeld is, wordt de kankercel bestraald. Deze therapie is tien jaar geleden ontwikkeld en niet heel populair.

3.2.12 *Overige isotopen*

De vraag naar fosfor-32 is stabiel en zal dat naar verwachting blijven, net als de vraag naar chroom-51. Hetzelfde geldt waarschijnlijk ook voor de vraag naar kobalt-60.

Xenon-133 wordt niet meer gebruikt in Nederland en is vervangen door krypton-81m. De vraag naar krypton wordt gereguleerd door de hoge prijs, en daar worden geen grote veranderingen in verwacht. Voor jodium-131 wordt een lichte stijging in het aantal therapieën verwacht, omdat de incidentie van schildklierkanker stijgt (330-350 nieuwe patiënten per jaar in 1990-1995 naar 723 in 2014 en 677 in 2015, bron: IKNL).

3.3 Aanlevering isotopen bij ziekenhuizen

3.3.1 *Welke leveranciers*

Ziekenhuizen krijgen hun radiofarmaca aangeleverd van verschillende leveranciers. De geïnterviewde ziekenhuizen gaven aan dat ze klant zijn van de volgende aanbieders:

- GE Healthcare (kant-en-klare spuiten), hebben laboratoria in Eindhoven, Zwolle, Luik en Leiderdorp;
- 'Petten' (Mallinckrodt) (Tc-99m generator);

- IDB Holland (AAA)(lutetium/kobalt);
- Elekta/Varian (bronnen voor brachytherapie);
- Cyclotron BV (FDG, fluorocholine, FBB);
- AVID;
- Piramal (in samenwerking met Cyclotron BV);
- Radionuclidencentrum VU (voor nucliden die nog in onderzoeksfase zijn);
- IBA (diverse producten, met name FDG in samenwerking met BV Cyclotron VU);
- Barco (rubidium);
- ITG (renium/gallium/lutetium);
- Bayer (radium-223);
- SIRTEX (SIR-sphere yttrium-90);
- BTG (TheraSpheres);
- Bard (jodium-125-zaadjes voor lokalisatie niet palpabele mammatumoren, yttrium-90).

3.3.2 *Motivatie leverancier-keuze*

Ziekenhuizen willen leveringszekerheid. Ze willen geen patiënten naar huis sturen omdat de radiofarmaca niet geleverd zijn. Goede resultaten in het verleden zijn een reden om bij dezelfde leverancier te blijven. Academische ziekenhuizen moeten de inkoop van radiofarmaca aanbesteden. Ze zijn gebonden aan de aanbestedingsregels en gaan dan een contract aan voor twee of drie jaar. De aanbestedingsregels gaan uit van de goedkoopste aanbieder die aan de eisen kan voldoen. De belangrijkste eis is ook hier de leveringszekerheid.

Voor sommige nucliden bestaat er een monopolie. Alle ziekenhuizen die niet beschikken over een eigen GMP-laboratorium zijn aangewezen op GE Healthcare voor de levering van hun nucliden. GE Healthcare levert kant-en-klaar gelabelde technetium spuiten. Dus ziekenhuizen die geen technetiumgenerator hebben, kunnen wel een gammacamera of SPECT-scanner hebben. GE Healthcare heeft op verschillende plekken in het land GMP-laboratoria staan om aan de vraag te kunnen voldoen. Naast leveringszekerheid speelt ook de prijs/kwaliteitverhouding een rol, evenals de flexibiliteit van de leverancier. Het wordt als fijn ervaren als een leverancier in kan spelen op spoedbestellingen en dergelijke.

3.4 **Samenvatting**

In Tabel 3 worden bovenstaande paragrafen samengevat. Alle in de tabel genoemde radionucliden zijn nucliden afkomstig van reactoren. In de laatste kolom staat per toepassing aangegeven hoe experts verwachten dat de toekomstige vraag zal veranderen. Hier is voor gekozen omdat dit de best voorspellende waarde geeft. De ene stijging is de andere niet; dat is bijvoorbeeld afhankelijk van het aantal potentiële patiënten dat in aanmerking zal komen voor een bepaalde therapie.

Een voorbeeld is de behandeling met lutetium-PSMA bij prostaatkanker. Er zijn in 2015 in Nederland bijna 10.500 nieuwe prostaatkankerpatiënten geregistreerd (IKNL). Deze behandeling zal niet voor al deze patiënten een goede behandeling zijn, maar we verwachten een veel grotere stijging van lutetium-PSMA dan van, bijvoorbeeld, lutetium-dotatate. De lutetium-dotatate-behandeling is voor patiënten met neuro-endocriene

tumoren en daarvan zijn in 2015 slechts veertig nieuwe patiënten geregistreerd in Nederland (IKNL).

Tabel 3: Samenvatting huidige gebruik en alternatieven van nucliden (geproduceerd in een reactor) in Nederland. In de eerste kolom staat het nuclide, in de tweede kolom staat aangegeven waar deze nucliden nu voor worden gebruikt (diagnostisch of therapeutisch). In de derde kolom staat in steekwoorden uitgelegd of er een alternatief voor deze toepassing bestaat en in de vierde kolom staat het aantal patiënten vermeld dat jaarlijks met deze diagnostische toepassing of therapie te maken heeft. In de laatste kolom staat per toepassing aangegeven hoe experts denken dat de toekomstige vraag zal veranderen.

nuclide	toepassing	alternatief	# patiënten per jaar in NL	toekomstig gebruik (stijgt/daalt/stabiel)
P-32	Bloedziekte Maligne ascites Nierklaring	Geen Vocht aftappen (invasief) Chroom is het alternatief voor Tc-99m of I-123	22* Onbekend Potentieel 100\$	Stabiel Stabiel Stabiel
Cr-51	Darmaandoening Gelabelde bloedcellen	Geen Geen	<10\$ <10\$	Stabiel Onbekend
Co-60	Kalibratiebron Markeerbron Externe radiotherapie (gamma-knife)	Geen Geen Lineaire versnellers	Nvt Nvt Onbekend	Stabiel Stabiel Onbekend
Cu-64	PET-tracer in ontwikkeling	Nog onbekend	Onbekend	Potentiele stijging
Y-90	Gewrichten Radio-embolisatie lever (SIRT) Zevalin	Geen Geen (Ho-166 toekomst) chemotherapie	75* 150 \$ 0 \$	Stabiel Stijgt hard Potentiele stijging
Sr-89	Deze isotopen worden gebruikt bij palliatieve behandeling bij botmetastases van prostaatkanker.	Ze zijn elkaars alternatief.	22*	Daalt
Sa-153		Anders pijnstilling met medicatie	120*	Stabiel onzeker
Rh-188			100\$	Potentiele stijging
Ra-223 (alfa)	Botmetastasen na prostaattumoren	Geen, toekomst Rh-188, Lu-177, alfa-stralers	1100\$	Stijgt heel hard (nu) over 2 jaar evenwilibrium.
Xe-133	Ventilatieonderzoek	Vervangen door Kr-81m	Onbekend	
Rb-82 rubidium	Hartperfusieonderzoek	Met O-15, N-13 of F-18 (cyclotron) of met Tc	4200\$	Stijgt (2 ziekenhuizen gaan binnenkort ook over)
Ho-166	Radio-embolisatie lever (SIRT)	Met Y-90	40 (schatting 2017)\$	Stijgt (komt naar LUMC)
Er-169	Gewrichten	Geen	10-15\$	Stabiel, potentieel stijging

nuclide	toepassing	alternatief	# patiënten per jaar in NL	toekomstig gebruik (stijgt/daalt/stabiel)
Re-186	Gewrichten	Geen	10-15 ^{\$}	Stabiel, potentieel stijging
Lu-177	Gekoppeld aan PSMA -> metastasen van prostaatkanker Gekoppeld aan dotatate of dotatoc -> Neuro-Endocriene Tumoren	Geen	270 ^{\$} (schatting 2017)	Enorme stijging
		Geen	400 ^{\$}	Stijgt
		onbekend	onbekend	Stijgt
Ir-192	Theranostics duo Lu-177/ Ga-68 Brachy-HDR-apparaat Baarmoeder (endometrium) Baarmoederhals (cervix) Vagina Blaaswand Slokdarm	Externe radiotherapie	1724 ***	Stabiel
Au-198	Brachy, lijkt te zijn verdwenen	Mogelijk al vervangen	Onbekend	Onbekend
I-125	Brachy Markerzaadjes	prostaat Draadjes (invasief)	Zie Ir-192 >1000	Stabiel Stijgt
I-131	Schildkliertherapie bij schildklierkanker, Euthyreoof of hyperthyreoof Multinodulair struma/ Hyperthyreoïdie obv M Graves MIBG	Geen	schildkliertherapie: 1826*	Lichte stijging
Mo-99/ Tc99m	51% van de beschreven onderzoeken in de guidelines van de NVNG (zie bijlage 1)	NVNG: voor alle diagnostiek een second best alternatief	MIBG: 20 ^{\$} 430.000 * totaal diagnostische nucleaire onderzoeken	Stabiel Lichte stijging

*afkomstig uit IMS 2014()

schatting op basis van interviews voor landelijke situatie

*** bron: NVRO

4 Medische radio-isotopen: technische informatie over productie en distributie

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de productie, verwerking en distributie van medische radio-isotopen. Verder gaat dit hoofdstuk ook in op nieuwe of alternatieve productiewijzen van deze radionucliden.

4.2 Technetium-99m

4.2.1 Inleiding

Het radionuclide technetium-99m wordt wereldwijd in ziekenhuizen het meest toegepast voor diagnostische doeleinden; er worden per jaar tientallen miljoenen onderzoeken mee uitgevoerd¹. Het element (een metaal) heeft geen stabiele vorm en komt daarom niet in de natuur voor. Het element kreeg de naam technetium, omdat het alleen kunstmatig (door middel van techniek) gemaakt kan worden. Er zijn veel verschillende manieren waarop technetium-99m gemaakt kan worden. Het kan bijvoorbeeld direct als technetium-99m geproduceerd worden, maar een belangrijk nadeel daarvan is dat het isotoop een halveringstijd van maar 6 uur heeft. Dat maakt de afstand waarover het na productie gedistribueerd kan worden beperkt.

4.2.2 Generator

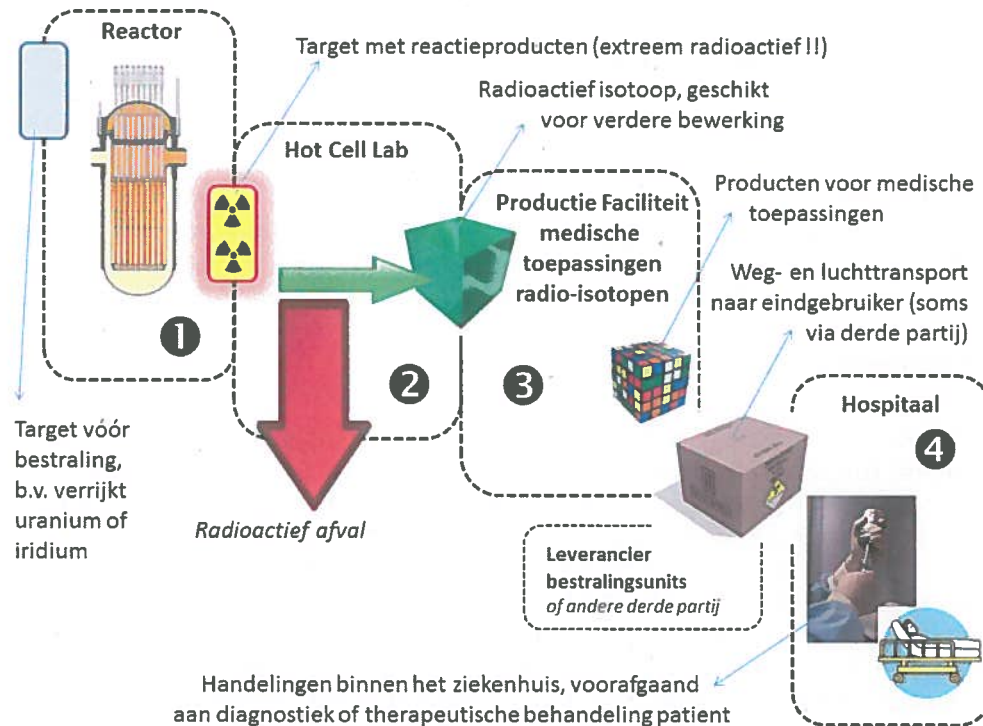
De populairste manier om dit isotoop over de hele wereld te distribueren is met een generator. Een generator bevat een radioactieve stof die relatief lang leeft, en door radioactief verval een andere (de gewenste) radioactieve stof produceert. In dit geval is dat molybdeen-99, dat een halveringstijd heeft van 66 uur en verval naar technetium-99m. Uit een molybdeen/technetium-generator kan iedere dag weer nieuw technetium-99m gehaald worden, tot wel een week na levering. Dat is voldoende om wereldwijde levering mogelijk te maken.

Het is uniek te noemen dat alle marktpartijen over de hele wereld hetzelfde type generator gebruiken, zodat het niet uitmaakt waar het molybdeen-99 verwerkt of geleverd wordt.

4.2.3 Productie- en distributieketen van molybdeen-99

De productie- en toepassingsketen van molybdeen-99 bestaat uit een aantal verschillende stappen (zie Figuur 5). Tussen deze stappen is sprake van transport van radioactief materiaal. Het gaat daarbij om de volgende componenten:

¹ Volgens de IAEA (2010) en de Amerikaanse autoriteiten (2015) 30 miljoen keer per jaar (https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC54/GC54InfDocuments/English/gc54inf-3-att7_en.pdf, <https://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/commission/slides/2015/20150414/palestro-20150414.pdf>), maar er circuleren ook getallen die ruim boven de 40 miljoen keer per jaar liggen, zoals de World Nuclear Association (2016), zie <http://www.world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>. Canadese bronnen houden het op 40 miljoen keer per jaar, zie <http://www.lop.parl.gc.ca/content/lop/ResearchPublications/prb0904-e.htm>.



Figuur 5: De productie- en toepassingsketen van molybdeen-99

- In een nucleaire onderzoeksreactor wordt een trefplaatje (*target*) gemaakt van uranium bestraald met neutronen. Natuurlijk uranium is een mengsel van uranium-238 en uranium-235. Meer informatie over de samenstelling van targets staat in paragraaf 2.4.3. Het zwaardere en meest voorkomende isotoop, uranium-238, geeft geen splijtingsreactie als het met neutronen wordt bestraald, en uranium-235 wel. Een deel van de U-235-atomen zal onder invloed van de neutronenbestraling splijten. Er ontstaan dan allerlei nieuwe radionucliden, met massagetallen rond 100 en rond 135. Sommige daarvan, zoals Mo-99 (molybdeen-99) en I-131 (jodium-131) kunnen na zuivering gebruikt worden als medische isotopen. Dus hoe meer uranium-235 het *target* bevat, hoe meer molybdeen-99 er gevormd zal worden. De opbrengst aan molybdeen-99 hangt natuurlijk ook af van de 'kracht' van de reactor, dat wil zeggen het aantal neutronen per seconde waarmee het target bestraald kan worden.
De bestraalde targets moeten voor verdere bewerking naar een gespecialiseerde faciliteit getransporteerd worden. Die faciliteit wordt Hot Cell-laboratorium genoemd (zie stap 2). Vanwege de extreme radioactiviteit van de bestraalde targets gebeurt dat met zwaar uitgevoerde containers die speciaal ontworpen zijn voor de transportsystemen van het betreffende Hot Cell-laboratorium. Het is dus niet zonder meer mogelijk om bestraalde targets vanuit een willekeurige onderzoeksreactor over te brengen naar een willekeurig Hot Cell-laboratorium.
- In het Hot Cell-laboratorium worden vervolgens bewerkingen uitgevoerd met de targets. Ook dat gebeurt onder zeer zware veiligheidscondities, vanwege de extreem hoge radioactiviteitsniveaus. Voor afscherming wordt bijvoorbeeld gebruikgemaakt van

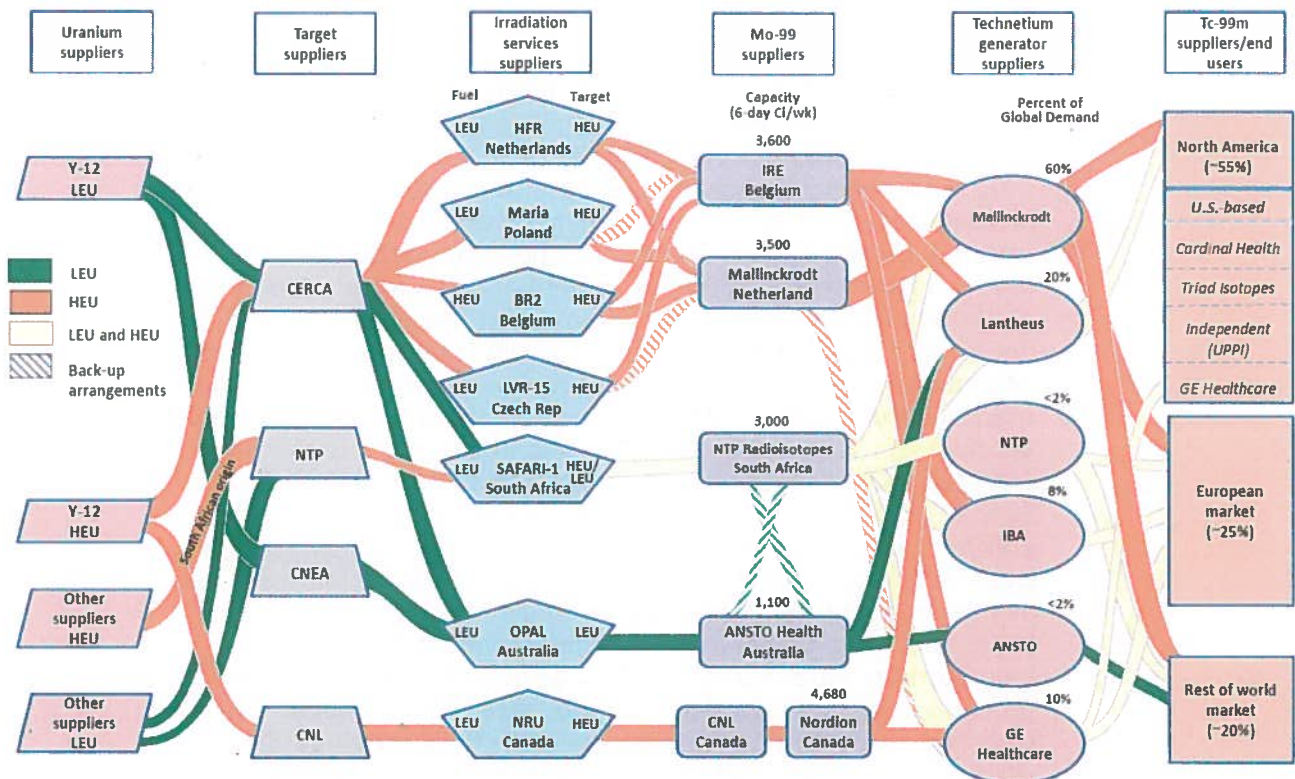
30 cm lood of anderhalve meter dik beton. Bij bestraald uranium-235 zijn de bewerkingen het ingewikkeldst: het molybdeen-99 moet dan met behulp van radiochemische methoden (zoals kolomscheiding) uit het trefplaatje gehaald worden. Bij bestraling van U-235 ontstaan er verschillende radioactieve isotopen, waarvan er verschillende in potentie nuttig zijn. Die kunnen echter niet allemaal worden gewonnen: het zuiveringsproces is namelijk specifiek gericht op één isotoop. Het hoogradioactieve restmateriaal wordt daarom afgevoerd als radioactief afval. Bij neutronenactivering (activering van targetmateriaal met vrije neutronen) zijn de werkzaamheden in het Hot Cell-laboratorium iets minder ingewikkeld. Het gaat dan vooral om toepassing van mechanisch/fysische methoden om tussenproducten te maken die geschikt zijn voor verdere behandeling in een productiefaciliteit (zie stap 3). Het eindproduct van een Hot Cell-laboratorium bestaat dus uit een zo goed mogelijk gezuiverd radio-isotoop in bulkvorm of uit geactiveerde materialen in een hanteerbare vorm. Deze 'bulkmaterialen' vormen de grondstof voor de fabricage van allerlei medische (en industriële) producten.

De radioactieve 'bulkmaterialen' worden vanuit het Hot Cell-laboratorium getransporteerd naar de faciliteit waar specifieke producten gemaakt worden voor medische toepassingen. Ook dit transport vindt plaats onder strenge veiligheidscondities. De situatie is nu minder kritisch dan bij het transport van bestraalde targets, omdat de totale (radio)activiteit die getransporteerd wordt veel kleiner is.

3. In de Productiefaciliteit worden de aangeleverde radio-isotopen gebruikt om producten te maken voor toepassing in een medische instelling. Het gaat in dit geval om het beladen van een 'technetium-generator' met molybdeen-99. Deze faciliteit, waar de producten voor medische toepassing gemaakt worden, moet voldoen aan zware kwaliteitseisen, zowel vanwege de stralingsveiligheid (vergunning kernenergiewet) als vanwege allerlei medische kwaliteitseisen (GMP, Good Manufacturing Practice). De productie-eenheden (in het geval van molybdeen, de gevulde generatoren) die uit de productiefaciliteit komen, moeten vervolgens getransporteerd worden naar de klant. Dit transport kan worden uitbesteed aan een gespecialiseerd transportbedrijf.

Omdat er wereldwijd maar weinig productiefaciliteiten zijn, gaat het niet alleen om vervoer over de weg, maar vaak ook om transport per vliegtuig. Dit transport moet snel en efficiënt plaatsvinden. Veel producten bevatten immers radionucliden met een relatief korte halveringstijd, typisch in de orde van enkele dagen.

4. Na ontvangst van een productie-eenheid in een medische instelling vinden daar door gekwalificeerd personeel de laatste bewerkingsstappen plaats. Het gaat daarbij om het onttrekken van radioactief technetium-99m uit een aangeleverde technetiumgenerator, en om het labelen van dat radionuclide aan tracer (een speciaal eiwit of andere stof die een bepaalde plaats in het lichaam opzoekt). Als die voorbereidingen afgerond zijn, kan het technetium-99m ten slotte aan de patiënt worden toegediend voor het gewenste diagnostische doel.



Figuur 6: Belangrijkste spelers bij het maken van molybdeen-99 met kernreactoren (NAS, 2016). Let op: de NRU-reactor produceert inmiddels geen Mo-99 meer.

Figuur 6 laat zien wie de belangrijke spelers in de wereld zijn als het gaat om het maken van molybdeen-99 met kernreactoren. De kolom links begint met de aanbieders van uranium. De volgende kolom laat zien wie in de wereld uranium-targets maken, dus plaatjes of buisjes van bepaalde afmetingen, geschikt om in een reactor te bestralen. In de derde kolom staan de reactoren waarin deze targets bestraald kunnen worden, en waar dus het molybdeen-99 gevormd wordt. De vierde kolom laat zien welke de belangrijke Hot Cell-laboratoria zijn in de wereld, die ervoor zorgen dat het molybdeen-99 gezuiverd wordt uit de bestraalde uranium-targets. De vijfde en voorlaatste kolom laat zien welke bedrijven Mo-99/Tc-99m-generatoren aanbieden en de laatste kolom laat zien waar deze bedrijven in de wereld hun afzetgebied (ziekenhuizen) hebben.

Figuur 6 toont aan dat de keten ingewikkeld is, en ook dat de Europese markt, die 40 procent van de wereldmarkt bedraagt, vooral door Mallinckrodt (Nederland, inmiddels onderdeel van IBA Molecular) bediend wordt. NTP (Zuid-Afrika), IBA Molecular (voorheen Belgisch) en GE Healthcare (Verenigde Staten) zijn kleinere spelers op de Europese markt, als het om molybdeen-99 gaat.

Uit dit schema blijkt dat het molybdeen-99 op de Nederlandse markt wordt bestraald in de HFR in Petten, de Maria-reactor in Polen, de BR2 in Mol (België), de LVR-15 in Tsjechië, de SAFARI-1 in Zuid-Afrika, en (tot eind 2016) in de NRU in Canada.

De Canadezen en Zuid-Afrikanen hebben allebei hun eigen Hot Cell-laboratorium om het molybdeen uit de bestraalde uranium-targets te zuiveren. De Canadese Hot Cell-faciliteit is eind 2016 gestopt met het maken van molybdeen, net als de Canadese NRU-reactor.

Het schema laat zien dat de situatie in Europa anders is: daar zijn twee molybdeen-verwerkingsfaciliteiten (Hot Cell-laboratoria) in staat om op grote schaal molybdeen te zuiveren: het lab van NRG en Mallinckrodt in Petten, en het lab van IRE in Fleurus (België). Europa is het enige continent dat meer dan één van die faciliteiten bezit.

De HFR in Petten produceert een groot deel van de radionucliden in de wereld. Omdat deze reactor, net als bijna alle andere radionucliden producerende reactoren in de wereld, al op gevorderde leeftijd is, wordt overwogen om een nieuwe reactor voor isotopenproductie te bouwen in Petten. De naam van dit voorstel is PALLAS; dat zal ook de naam van de nieuwe reactor worden. De Stichting Voorbereiding Pallas-reactor is in 2013 opgericht om een vergunbaar ontwerp te verkrijgen, gereed voor bouw, en voor het aantrekken van financiering voor de bouw en inbedrijfstelling van de nieuwe reactor.

Grote delen van bovenstaande paragraaf, inclusief Figuur 5, zijn ontleend aan een eerdere publicatie van het RIVM (Smetsers 2016).

4.2.4 *Productie van molybdeen-99 met deeltjesversnellers*

Algemeen

Er zijn drie verschillende manieren om met deeltjesversnellers molybdeen-99 of technetium-99m te produceren:

1. Door met versnelde protonen een spallatietarget (vaak van lood gemaakt) te bestralen. De protonen maken neutronen los uit het spallatietarget. Die neutronen kunnen dan splijting veroorzaken in uranium, wat molybdeen-99 oplevert, net als in een reactor.
2. Door met versnelde protonen een target van molybdeen-100 te bestralen. Hieruit ontstaat direct technetium-99m.
3. Door met versnelde deeltjes (elektronen, protonen) reacties te maken waarbij hoogenergetisch licht (fotonen) ontstaat. Deze reageren met molybdeen-100 en daaruit ontstaat molybdeen-99.

Dit laatste type productieproces vergt nog wat uitleg. Als hoogenergetische elektronen afgeremd worden, produceren zij *remstraling*; dit is een natuurlijk (natuurkundig) proces, waarbij een hoogenergetisch foton vrijkomt. Dit foton (röntgenstraling) is zó energetisch dat het een neutron (ongeladen kerndeeltje) uit een atoomkern kan slaan. Dat noemen fysici een (γ , n) 'gamma-n'-reactie. Als men zorgt dat die remstraling op een plaatje met molybdeen-100 valt, wordt er door het foton een neutron uit die atoomkern gestoten, waardoor het lichtere molybdeen-99 ontstaat.

Het neutron dat bij deze reactie loskomt, is in principe te gebruiken om weer andere kernreacties te veroorzaken, zoals in een kernreactor. Men noemt dit ook wel fotoneutron molybdeenproductie, dat wil zeggen: productie van molybdeen-99 door middel van fotonen.

Bij dit proces is er dus *geen* uranium of ander splijtbaar materiaal nodig om molybdeen-99 te maken. Voor een hoge specifieke activiteit is zo zuiver mogelijk molybdeen-100 het beste. Er wordt dus *geen* uranium aan- of afgevoerd van of naar de productiefaciliteit, en er ontstaat veel minder radioactief afval dan bij de productie van molybdeen-99 met een kernreactor.

De Verenigde Staten zijn grootverbruiker van molybdeen-99 in de wereld én produceren het zelf niet. Sinds kort kunnen zij ook geen molybdeen-99 meer uit Canada kopen, omdat de NRU-reactorfaciliteit is opgehouden om het te produceren. Het is daarom ook niet verwonderlijk dat er juist in de VS veel initiatieven lopen om op den duur zelf molybdeen-99 te kunnen produceren. De Amerikaanse regering (Department of Energy) organiseert al enige jaren samen met het Argonne National Laboratory bijeenkomsten waarbij alle technieken en initiatieven aan bod komen, zie <http://mo99.ne.anl.gov>.

Wat opvalt aan veel van de Amerikaanse initiatieven is dat de Amerikaanse overheid de ontwikkel- en investeringskosten subsidieert, tot wel 50 procent van deze kosten. Hieronder staan enkele van deze initiatieven kort uitgelegd.

SHINE

Shine is een firma uit Wisconsin. Met een versneller wordt deuterium, een waterstofisotoop (waterstof-2) versneld. De versnelde deeltjes botsen op een gas van tritium, een nog zwaarder waterstofisotoop (waterstof-3). Door die botsingen ontstaan helium en neutronen. De neutronen bestralen een tank met water waarin uranium is opgelost en veroorzaken daar splijtingsreacties, waaruit molybdeen-99 ontstaat.

NorthStar

De firma NorthStar wil ook graag de Amerikaanse molybdeenmarkt bedienen. Voor de korte termijn willen zij dat gaan doen via het bestralen (met neutronen) van uraniumplaatjes in de Michigan University Research Reactor (MURR).

Op de langere termijn wil NorthStar molybdeen gaan maken door elektronen te versnellen in een lineaire versneller. De versnelde elektronen worden weer afgeremd en daarbij komt remstraling vrij in de vorm van hoogenergetisch licht (fotonen). De fotonen reageren met molybdeen-100, waarbij molybdeen-99 wordt gevormd.

NioWave

Dit initiatief uit Michigan wil een grote, supergeleidende lineaire versneller gebruiken om een grote stroom elektronen tot hoge energie te versnellen (80 MeV en 400 kilowatt). De versnelde elektronen worden weer afgeremd en daarbij komt remstraling vrij in de vorm van hoogenergetisch licht (fotonen). Deze fotonen reageren met lood en maken daarbij neutronen vrij. Met deze neutronen worden uraniumplaatjes bestraald, en door splijting van uranium-235 wordt dan molybdeen-99 verkregen. De fotonen kunnen ook met het uranium-238 dat in de plaatjes zit reageren; dat levert ook een splijtingsreactie op waarbij molybdeen-99 gevormd kan worden.

En zo lopen er nog een flink aantal initiatieven, binnen en buiten de Verenigde Staten. Voor een goed overzicht daarvan, zie <http://mo99.ne.anl.gov/2016/pdfs/>. Er dient opgemerkt te worden dat, hoewel er grote voortgang geboekt wordt op het gebied van produceren van molybdeen-99 of technetium-99m met versnellers, er nog geen faciliteit is waar men commercieel versneller-geproduceerd molybdeen-99 kan krijgen.

Lighthouse

Het Lighthouse-initiatief is vanuit Nederlands perspectief bijzonder, omdat het in ons land is ontstaan. Het is eind vorig jaar in het nieuws gekomen en tot Nationaal Icoon gekozen. Het initiatief is gestart bij ASML en heeft medewerking gekregen van de universiteiten van Delft en Groningen, NRG in Petten, Stable Isotopes (URENCO) in Almelo en andere binnen- en buitenlandse partijen. Ook is afstemming gezocht met PALLAS.

Bij ASML onderzocht men of de nieuwe generatie machines die computerchips maken gebaseerd kon worden op een vrije-elektronen-laser, een apparaat dat een intense lichtbundel van een hoge energie (in het röntgengebied) maakt. De 'pomp' achter deze laser is een getemperde bundel hoogenergetische elektronen (in principe kan men tot 750 MeV gaan, maar 60 MeV lijkt optimaal voor Mo-99-productie). Die energie is ruim voldoende om kernreacties te veroorzaken, en de intensiteit (de bundelstroom) is hoog genoeg om veel van die reacties per seconde op te wekken.

Net als in een aantal van de hierboven beschreven initiatieven worden de elektronen afgeremd, waarbij remstraling (röntgenstraling) ontstaat die zoveel energie heeft, dat deze kernreacties kan veroorzaken. Als deze straling op een molybdeen-100-atoom valt, wordt er een neutron uit de atoomkern gestoten en zo ontstaat er molybdeen-99.

Algemene overwegingen bij het produceren van molybdeen-99 vanuit molybdeen-100 met de (γ , n)-reactie

Voor een hoge opbrengst aan molybdeen-99 zou men het liefst van zuiver molybdeen-100 willen uitgaan, maar slechts 10 procent van het molybdeen dat in de natuur gevonden wordt, bestaat uit molybdeen-100. Met ultracentrifuges is het mogelijk om het natuurlijk materiaal te verrijken, zodat het gehalte aan molybdeen-100 hoger wordt. Daarmee wordt de opbrengst aan molybdeen-99 (per gram targetmateriaal) natuurlijk ook hoger.

Er staat dit soort initiatieven nog een aantal fikse technische uitdagingen te wachten. De versnellers die deze hoge energieën en bundelstromen moeten gaan leveren in de wereld zijn in verschillende stadia van technologische ontwikkeling. Sommige zijn al werkend, andere zijn gebouwd maar nog niet op de benodigde schaal, en van andere zijn de afzonderlijke componenten al in bedrijf, ieder op hun eigen plek in de wereld, maar is zo'n soort machine in zijn geheel nog nooit ergens uitgevoerd of getest.

Het maken van *targets* (de trefplaatjes waarin de kernreacties moeten gaan plaatsvinden) van al dan niet verrijkt molybdeen-100 lijkt

theoretisch haalbaar. Maar de bundel die uit de versneller komt, zal heel veel vermogen (warmte) in het target afgeven. En het koelen (afvoeren van al die warmte) is niet onmogelijk, maar nog wel een zeer grote technologische uitdaging, zelfs met het zeer hoge smeltpunt (2623 graden Celsius) van het metaal molybdeen.

Het molybdeen-99 dat ontstaat, moet bij voorkeur een gelijke specifieke activiteit (aantal radioactieve deeltjes per gram materiaal) hebben als wat men van reactor-geproduceerd molybdeen-99 gewend is. Dat is belangrijk om aan te blijven sluiten bij het wereldwijde distributiesysteem, dat uitgaat van een generator waarin een kolom met dragermateriaal gemonteerd is, waarop het molybdeen chemisch gebonden zit. Het aantal gram molybdeen dat gebonden kan worden aan die kolom met dragermateriaal is beperkt. In het ontwerp van Lighthouse bijvoorbeeld staat nu een eis dat er evenveel radioactiviteit in de generator komt als nu gebruikelijk is in Europa.

Ten slotte zijn de vergunningen (milieu-(veiligheid) en medisch) een factor waar niet licht over gedacht moet worden. Het opstellen van de vergunning voor het werken met straling en radioactiviteit zal tijd kosten, zeker omdat dit een nieuw initiatief is, en nieuwe dingen kosten meer tijd om te beoordelen. De medische instanties zullen willen weten of het molybdeen-99 dat op deze wijze geproduceerd wordt net zo goed en chemisch zuiver is als het molybdeen-99 dat uit een kernreactor komt. Dat betekent dat er klinische tests moeten worden uitgevoerd om te laten zien dat als men 'versneller-technetium-99m' aan mensen toedient, de beelden net zo goed worden als wanneer men dat met 'reactor-technetium-99m' doet.

Volgens de planning van ASML zal in 2021 de eerste Lighthouse-faciliteit molybdeen-99 gaan leveren. Een rondgang langs experts in het veld leverde het beeld op dat deze planning aan de optimistische kant is: men verwacht productie van Lighthouse-molybdeen op grote schaal tussen 2021 en 2026. Het is wel zo dat de experts, ondanks de technische uitdagingen, het project een goede kans toekennen om uiteindelijk te slagen, ook al zetten zij hun kanttekeningen bij het tijdschema.

Men schat nu (met nog een lang ontwikkeltraject te gaan) dat zes tot tien van deze versnellers voldoende zijn om de wereldvraag aan molybdeen-99 te dekken.

Cyclotrons (Canada)

Canada heeft de politieke beslissing genomen om de productie van molybdeen-99 met haar reactoren te staken en over te stappen op cyclotron-geproduceerd molybdeen-99 of technetium-99m.

Door een *target* (trefplaat) gemaakt van molybdeen-100 te beschieten met hoogenergetische protonen (geladen kerndeeltjes) ontstaat de $(p,2n)$ 'p-twee-n'-reactie. Dat betekent dat het proton door de molybdeen-100-atoomkern wordt ingevangen, en dat twee neutronen de atoomkern verlaten. Zodoende ontstaat een nieuw element, het radio-isotoop technetium-99m. Een belangrijk probleem hierbij is dat slechts een kwart van het geproduceerde technetium, het isotoop Tc-99m is. Dat leidt tot een veel slechtere beeldkwaliteit.

Om op redelijke schaal technetium-99m te kunnen produceren is het nodig dat het cyclotron een hoge bundelstroom heeft, want dat geeft veel kernreacties per seconde in het *target*. Op het TRIUMF-instituut in Vancouver, Canada, is men in staat om met een bundelstroom van 230 micro-ampère binnen 6 uur een hoeveelheid technetium-99m te produceren die voldoende is om in één groot ziekenhuis een hele dag scans met technetium te maken.

Maar het ene technetium is het andere niet. Omdat dit technetium-99m op een geheel nieuwe wijze is gemaakt, moet er door medici worden aangetoond dat 'cyclotron-technetium' net zo veilig en betrouwbaar is voor patiënten, net zo betrouwbaar is qua kwaliteit en tijdstip van levering en net zulke goede scans geeft als 'reactor-technetium'. Er is op dit moment nog geen gecertificeerd 'cyclotron-technetium' op de markt te koop. LAKA doet in hun onlangs verschenen rapport dezelfde bewering (LAKA, 2017), maar is optimistischer dan wij over het tijdstip waarop dit gecertificeerde 'cyclotron-technetium' commercieel beschikbaar zal komen in Canada. Het wordt wel verwacht dat áls de Canadezen er eenmaal in zullen slagen om aan te tonen dat dit concept commercieel te maken is, er dan meer landen hun voorbeeld zullen volgen.

Het idee is dat het cyclotron in de nacht het technetium produceert, en dat de mensen uit de regio de volgende dag naar het ziekenhuis komen voor hun scan. Want als je op deze manier technetium produceert, kunnen er alleen patiënten in de regio bediend worden, want de halveringstijd (6 uur) is te kort om vanuit één centraal punt de behoefte van een groot land te dekken. Voor Nederland zou dit evenwel werkbaar zijn, want het VUmc meldt dat isotopen met halveringstijden tot 2 uur nog efficiënt over ons land te verspreiden zijn.

Voor grotere landen zijn dus verschillende productiefaciliteiten nodig, verspreid over het land, die dicht bij een ziekenhuis moeten staan. Men zal ook wat overcapaciteit moeten incalculeren, want ook cyclotrons hebben onderhoud nodig, of hebben wel eens een storing. In theorie is dit model voor Nederland mogelijk, maar het lage aandeel Tc-99m blijft een groot nadeel voor beeldvorming.

Al met al lijkt het Canadese initiatief een goede kans van slagen te hebben. Men heeft al technetium-99m geproduceerd in grotere hoeveelheden. Aan de andere kant is er geen cyclotronbedrijver in Nederland die erover denkt om ook technetium te gaan produceren, zolang er gedacht wordt over een opvolger van de HFR. Het argument dat men daarbij ook geeft is dat de ontwikkelkosten hoog zijn en productie met een cyclotron niet concurrerend (te duur) is. Dat men dat in Canada wel zo is gaan doen, wordt als een politieke beslissing gezien die gefinancierd wordt door de Canadese overheid.

4.3 Overige isotopen

4.3.1 Inleiding

Omdat technetium-99m op zeer grote schaal gebruikt wordt, lijkt het misschien alsof de overige isotopen minder belangrijk zijn. Dit is allerm minst waar, omdat het vaak gaat om stoffen die als (kanker)therapie worden toegediend en een levensreddende, levensverlengende of pijnbestrijdende werking hebben. Vaak is het zo dat deze therapie met radionucliden nog de enige hoop is voor deze patiënten. Omdat er veel

verschillende soorten kanker zijn, en verschillende wijzen om die kanker aan te pakken, is het toepassingsgebied van een bepaald therapeutisch radionuclide vaak klein, zoals al in hoofdstuk 3 aan de orde is geweest. Maar het gaat dan wel om het al dan niet overleven van individuele patiënten. Bijvoorbeeld door het stoppen van brachytherapie zouden alleen in Nederland, en dan alleen nog bij gynaecologische kankersoorten, jaarlijks tientallen vrouwen overlijden die door de brachytherapie genezen hadden kunnen worden.

4.3.2 *Cyclotron-isotopen en reactor-isotopen*

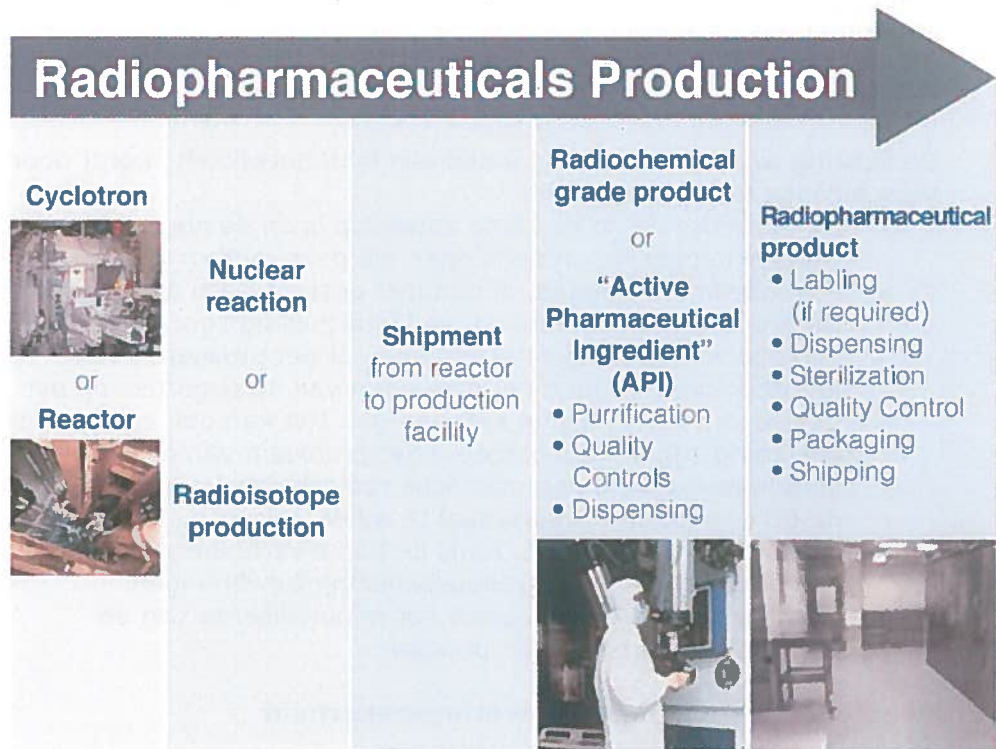
In cyclotrons in Nederland worden op dit moment alleen PET-isotopen als fluor-18 geproduceerd. Door de korte halveringstijd van fluor-18 is distributie naar andere ziekenhuizen alleen regionaal (binnen Nederland) mogelijk. Voor isotopen die nog korter leven, is distributie niet zinvol: de geproduceerde isotopen moeten op locatie (in het ziekenhuis waar het cyclotron deel van uitmaakt) verwerkt worden en toegediend aan patiënten.

Typische cyclotron-isotopen zijn (naast fluor-18): koolstof-11, stikstof-13, zuurstof-15, koper-64, gallium-67, germanium-68, strontium-82, zirconium-89, indium-111, jodium-123 en jodium-124. De grootste cyclotrons kunnen in principe ook therapeutische radionucliden als astatine-211 en actinium-225 produceren. Op dat gebied wordt nu veel onderzoek gedaan.

Met reactoren worden tegenwoordig de volgende (therapeutische) radio-isotopen op grote schaal gemaakt: yttrium-90, jodium-125, jodium-131, holmium-166, lutetium-177 en renium-188.

In Nederland wordt er veel onderzoek gedaan aan het gebruik van holmium-166 en lutetium-177.

Figuur 7 laat zien dat er ook productiefaciliteiten (Hot Cell-laboratoria) benodigd zijn om het product te zuiveren en in kleinere porties te distribueren, of men een isotoop nu met een cyclotron of een reactor maakt. En vervolgens zijn er laboratoria nodig die onder Good Manufacturing Practice (GMP) het radiofarmaceutisch product maken dat aan de patiënt wordt toegediend.



Figuur 7: De productie van radiofarmaceutische producten. Bron: AIPES, <http://www.bit.ly/2jj1fE>.

4.4 De ontwikkeling van alternatieve productiemogelijkheden

Met enige regelmaat is er in kranten te lezen dat er alternatieven gevonden zijn voor de productie van medische radio-isotopen en dat kernreactoren wel kunnen worden stilgelegd. Deze mededelingen zijn vaak voorbarig, omdat auteurs ervan uitgaan dat er één technologie zal zijn die alle benodigde medische radio-isotopen zal kunnen produceren. Dat is een misverstand.

Het beoordelen of een radio-isotoop (in voldoende hoeveelheden met voldoende radiochemische zuiverheid en met voldoende specifieke activiteit (activiteit per volume- of gewichtseenheid)) kan worden gemaakt met een versneller of een reactor, is een complexe afweging. Dat begint met:

1. kernfysica, de beoordeling van de kernreacties en of het mogelijk is om voldoende van het radio-isotoop te produceren, binnen een gegeven tijd en gegeven de specifieke techniek.
2. radiochemie (Kan het isotoop voldoende zuiver worden geproduceerd of kan het voldoende worden opgezuiverd (bijvoorbeeld in een productiefaciliteit?).
3. radiobiologie (Komt er voldoende radioactiviteit bij de tumor, of is er een tracer beschikbaar waaraan het isotoop gekoppeld kan worden waarmee het gewenste lichaamsdeel of proces kan worden bereikt?).
4. Als laatste moeten er dan ook nog vraagstukken op het gebied van productietechniek en logistiek worden opgelost.

Een goed uitgerust multidisciplinair team van theoretische en experimentele kernfysici, radiochemici, radiobiologen, farmaceuten en artsen zijn vele jaren bezig om zoiets te ontwikkelen, voor één medisch radio-isotoop.

De richting waarin zich zoiets binnen een land ontwikkelt, wordt door verschillende factoren bepaald:

- De expertise die in een land aanwezig is en de nieuwe technisch-wetenschappelijke ontdekkingen die daar worden gedaan.
- Politieke overwegingen, al dan niet gestimuleerd door subsidies. Deze overwegingen kunnen heel verschillend zijn: het stimuleren van nieuwe (versneller)technologie, of het uitfaseren van kernreactoren, of juist het behouden van de expertise op het gebied van kernfysica of kernenergie. Het kan ook een politieke beslissing zijn om bijvoorbeeld het probleem van de leveringszekerheid van medische radio-isotopen landelijk, binnen de EU of juist op wereldschaal te willen oplossen.
- Medische overwegingen, zoals de beste verhouding tussen diagnose/therapie en stralingsbelasting/bijwerkingen.
- Ethische overwegingen, zoals het minimaliseren van de hoeveelheid kernafval die ontstaat.

4.5 Reactoren, versnellers en leveringszekerheid

4.5.1 Zekerheid van levering van molybdeen-99

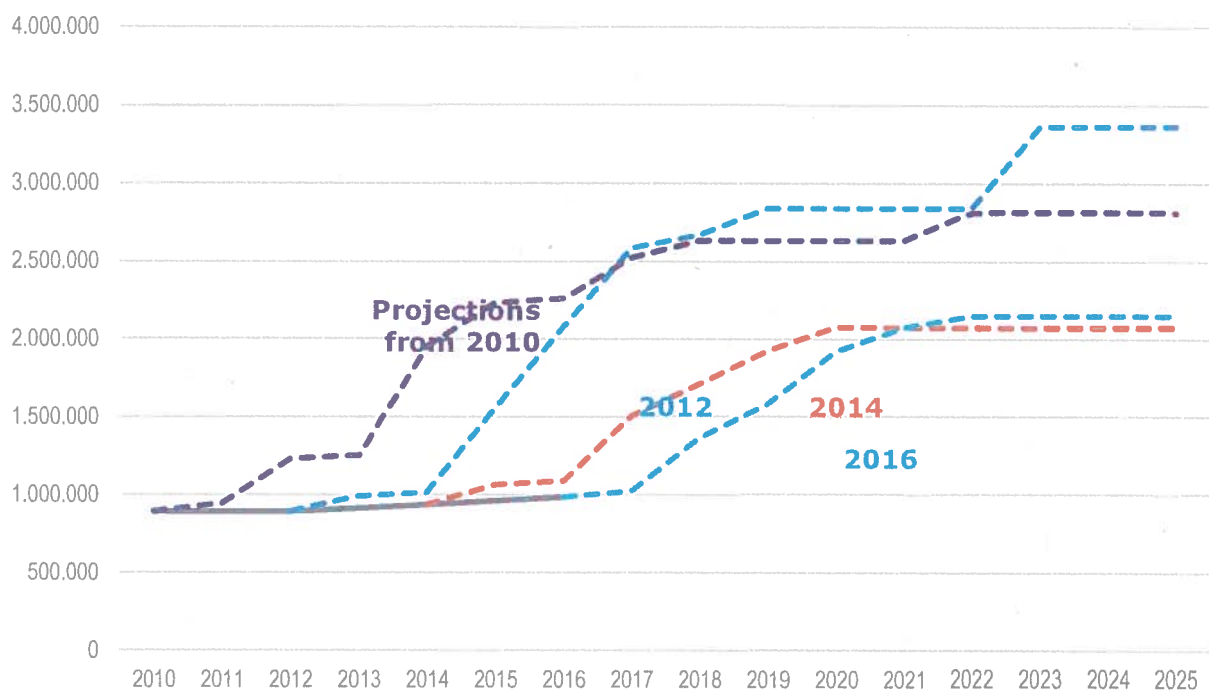
Het is lastig om te voorspellen wat het voor Nederland zou betekenen als ineens een van de grote producenten van molybdeen (een van de reactoren of een van de grote molybdeen-processing-faciliteiten) plotseling zou stilvallen. In de afgelopen jaren is dat meermalen gebeurd, vanwege noodzakelijk onderhoud aan één of meer van de reactoren die het molybdeen produceren. De tekorten die toen zijn ontstaan, geven ons enig inzicht. Daarnaast hebben we met verschillende partijen gesproken, maar het beeld over de afspraken die er tussen commerciële partijen liggen en de mechanismen die spelen in tijden van schaarste zijn niet helemaal helder geworden gedurende deze gesprekken.

Er bestond al lange tijd een wereldwijd overleg tussen de molybdeenproducenten, waarin bijvoorbeeld de periodieke onderhoudstops van de reactoren op elkaar wordt afgestemd om zo de beschikbaarheid van medische radio-isotopen niet in gevaar te brengen. Tijdens het grote molybdeentekort van 2009-2010 is er door de *Nuclear Energy Agency (NEA)* van de OECD een zogenoemde *High Level Group on the Security of the Supply of Medical Radioisotopes (HLG-MR)* gevormd. Daarin hebben veertig experts zitting namens de landen waarin molybdeen geproduceerd en/of gebruikt wordt. Deze landen maken samen afspraken om de beschikbaarheid van molybdeen-99 in de wereld zo goed mogelijk veilig te stellen. Sinds 2011 is er vanwege goede afstemming en calamiteitenrespons slechts een aantal kleine tekorten geweest.

Eind 2015 is de OSIRIS-reactor (Frankrijk) gestopt met molybdeenproductie en hetzelfde is eind 2016 gebeurd met de NRU-reactor (Canada) en het bijbehorende Hot Cell-lab. De status op dit moment is dat zes reactoren meer dan 90 procent van de wereldvraag af

moeten dekken, en vijf van die reactoren zijn 45 jaar of ouder. Al dat molybdeen wordt wereldwijd verwerkt in slechts vier Hot Cell-faciliteiten, als we alleen de grote spelers meetellen. Aan de andere kant staan er veel initiatieven op stapel en zal de Canadese reactor tot maart 2018 stand-by staan om in geval van nood weer molybdeen-99 te produceren.

De NEA stelt rapporten op waarin 5 jaar wordt vooruitgeblift op de productiecapaciteit. Dit gebeurt aan de hand van een opgave van de exploitanten over de status van aanbouw en stillegging van reactoren en alternatieve productiewijzen voor molybdeen-99. Tevens geeft de exploitant op wat de beoogde productiecapaciteit is. En daar wordt meteen ook een nadeel van deze analyse duidelijk: iedere exploitant zal optimistisch zijn over wanneer de nieuwe faciliteit klaar voor gebruik zal zijn, en ook zal men optimistisch zijn over de maximale productiecapaciteit. De NEA geeft geen beoordeling van de haalbaarheid van de initiatieven.



Figuur 8: Prognose van het beschikbaar komen van productiecapaciteit (in 6-dagen-curie na einde processing) voor molybdeen-99. Bron: OECD/NEA.

Om deze gegevens op waarde te schatten zijn vergelijkingen nodig. Zo kan men door verschillende NEA-rapporten naast elkaar te leggen een indruk krijgen of de gerapporteerde nieuwe ontwikkelingen inderdaad volgens schema beschikbaar komen. Het grootste deel van de nieuwe initiatieven lijkt vertraagd te worden opgeleverd: ieder jaar verschuift de deadline met ongeveer een jaar, zoals Figuur 8 laat zien. Ook de AIPES (*Association of Imaging Producers and Equipment Suppliers*²), en dan vooral hun *Reactor and Isotopes Working Group*³ (RIWG), is hiervoor

² Zie <http://www.aipes-eeig.org/>.

³ Zie <http://www.aipes-eeig.org/spip.php?rubrique14>

een bron van informatie. Figuur 8 leert ons dat het zeer lastig te voorspellen is welke initiatieven in welk jaar beschikbaar zullen komen, en of ze de beloofde productiecapaciteit ooit gaan halen.

Verder zijn er nog marktverkenningen verkrijgbaar die conclusies trekken uit zoveel mogelijk informatie, waarbij de informatie ook zo goed mogelijk op waarde geschat wordt. MEDraysintell, een analyse van Goethals en Zimmerman, is daar het bekendste voorbeeld van. Bij het samenstellen van dit rapport is ook hun analyse betrokken (MEDraysintell, 2017). De conclusie van deze experts is dat de levering van molybdeen-99 op dit moment nog kwetsbaar is. Maar met de initiatieven die er zijn gekomen om die kwetsbaarheid tegen te gaan, zal dit probleem naar hun verwachting in 2020 uit de wereld geholpen zijn (zie Tabel 6, opgenomen in bijlage 2). Deze voorspelling lijkt ons, mede gezien de trend in de NEA-voorspellingen en Figuur 8, aan de optimistische kant. Verder gaat men er hierbij voetstoots vanuit dat de PALLAS-reactor gerealiseerd gaat worden.

In het geval dat er tóch een reactor of molybdeen-productiefaciliteit onverwacht uitvalt, zullen de overige installaties in de wereld hun best doen om het verlies aan productiecapaciteit te compenseren. Sommige aanbieders van molybdeen hebben een *fair share policy*, maar in 2009-2010 was het ook al zichtbaar dat de wens om de pijn eerlijk over de wereld te verdelen onder druk komt te staan naarmate de situatie nijpender wordt: dan krijgt de hoogste bidder voorrang. Men kan zich daartegen indekken door vooraf zeer goede commerciële contracten af te sluiten met een of meer aanbieders.

In tijden van tekorten krijgen degenen met goede afspraken en contracten voorrang. En als de producent waarmee je gewoonlijk zaken doet stilligt, heb je het als afnemer van molybdeen extra moeilijk en betaal je letterlijk een hoge prijs voor het benodigde molybdeen, wat dan van andere aanbieders moet komen.

Ook veel aanbieders van technetium-generatoren hebben onderling contracten gesloten. Als een van de reactoren of molybdeen-productiefaciliteit uitvalt, bepalen deze contracten mede wie er nog molybdeen krijgt, en wie niet.

Het hebben van een productiefaciliteit in eigen land kan helpen om de leveringszekerheid van molybdeen-99 te vergroten. Bijvoorbeeld door als staat bij de bouw van de faciliteit een voorrangpositie te bedingen. Maar zonder de hierboven genoemde commerciële contracten is levering dan nog altijd niet gegarandeerd, als juist de faciliteit in ons land voor langere tijd stil komt te liggen. Vanwege commerciële vertrouwelijkheid is het lastig om al deze afspraken nauwkeurig in beeld te krijgen.

4.5.2 *Zekerheid van levering van isotopen anders dan molybdeen-99*

Net als bij de levering van molybdeen-99 zijn er officieel geen internationale verplichtingen. De principe-afpraak binnen de farmaceutische industrie is dat de beschikbare radio-isotopen gelijkmatig verdeeld worden in tijden van schaarste. Daarnaast is het waarschijnlijk dat er leveringsafspraken bestaan tussen de farmaceutische industrie en producenten die niet openbaar zijn.

Zie verder de overwegingen met betrekking tot de zekerheid van levering van molybdeen-99 in paragraaf 4.5.1. Deze overwegingen gelden in grote lijnen ook voor de overige isotopen, al gaat het daarbij om veel kleinere hoeveelheden.

Onlangs (begin maart 2017) was er in de pers te lezen over de leveringszekerheid van jodium-125-zaadjes. Dit voorbeeld leert ons dat leveringszekerheid per radio-isotoop bekeken zal moeten worden. Er blijken maar drie reactoren te zijn in de wereld die jodium-125 produceren: NRU en McMaster University in Canada, en VVR-SM in Oezbekistan. De eerste reactor houdt over een jaar op met produceren en de laatste reactor is in technische en financiële problemen geraakt en is eind vorig jaar opgehouden met produceren. En zo zijn tekorten ontstaan op de wereldmarkt. De leveranciers proberen de pijn te verzachten door bij toerbeurt een bepaalde regio (Amerika, Azië, Europa) géén zaadjes te leveren. De getroffen regio zal eerst proberen de tekorten te compenseren door met 'oude' zaadjes te gaan werken, waar te weinig activiteit in zit. Maar na verloop van tijd is zelfs dat redmiddel uitgewerkt en zullen er patiënten naar huis moeten worden gestuurd.

5 Beantwoording onderzoeksvragen

In dit hoofdstuk wordt expliciet ingegaan op de beantwoording van de onderzoeksvragen van het ministerie van VWS.

1. Wat is de huidige vraag naar medische isotopen vanuit de Nederlandse zorg? Om welke soorten en hoeveelheden (schaal) isotopen gaat het? Hoeveel patiënten worden er jaarlijks mee behandeld (uitgesplitst naar isotoop)? Welke onderzoeken en behandelingen worden met de isotopen verricht? Bij welke zorginstellingen vinden de onderzoeken en behandelingen plaats en van wie nemen zij hun medische isotopen af en waar is dit van afhankelijk?

Deze vragen worden grotendeels beantwoord in hoofdstuk 3 en zijn samengevat in Tabel 2: het gaat in totaal om ongeveer 400.000 diagnostische verrichtingen op jaarbasis en 4.000 therapeutische. Voor de diagnostiek geldt dat ruim 50% van de verschillende typen onderzoeken en 80-85% van alle onderzoeken wordt uitgevoerd met technetium-99m. Therapie vindt plaats met veel verschillende isotopen, waarvan jodium-131, iridium-192 en lutetium-177 enkele belangrijke zijn. De verschuivingen en nieuwe ontwikkelingen worden besproken in paragraaf 3.2. Diagnostiek met radio-isotopen vindt plaats in vrijwel alle ziekenhuizen; therapie is beperkt tot een twintigtal ziekenhuizen. De belangrijkste leveranciers van medische isotopen voor deze instellingen zijn Mallinckrodt, GE Healthcare en IDB. Zie paragraaf 3.3 voor een uitgebreidere lijst. De keuze voor een leverancier wordt vooral gemaakt op basis van prijs/kwaliteit, leveringszekerheid en flexibiliteit, zie paragraaf 3.3.2. Dit is een internationale markt: leveranciers kunnen hun isotopen van reactoren wereldwijd betrekken en ook wereldwijd leveren.

1. Hoe zal naar verwachting van de medische sector de toekomstige vraag (10 tot 15 jaar) naar medische isotopen (schaal en soorten) in Nederland eruitzien?

Deze vraag is voor de reactornucliden beantwoord in hoofdstuk 3. Een samenvatting hiervan staat in de laatste kolom van Tabel 2. Voor de belangrijkste radio-isotopen die in Petten geproduceerd worden (technetium-99, jodium-131, iridium-192) wordt een lichte toename in het gebruik verwacht. Voor enkele nieuwe therapieën (zoals met lutetium-177, yttrium-90, radium-223 en holmium-166, alle reactorisotopen) wordt een (sterke) toename verwacht, zoals uitgelegd in paragraaf 3.2. Voor de meeste andere reactor-isotopen blijft de vraag waarschijnlijk stabiel. Voor cyclotron-nucliden als F-18 (en waarschijnlijk ook N-13, O-15 en Zr-89) zal de vraag waarschijnlijk sterk toenemen. De vraag naar andere cyclotronisotopen is niet geïnventariseerd.

2. Welke internationale verplichtingen zijn er inzake levering van medische isotopen?

Er zijn officieel geen internationale verplichtingen, maar bij het uitvallen van reactoren proberen de overgebleven reactoren de productie aan te vullen. Ook is er een afspraak tussen de farmaceuten dat de beschikbare radio-isotopen gelijkmatig verdeeld worden in tijden van schaarste. Daarnaast is het waarschijnlijk dat sommige farmaceuten leveringsafspraken met producenten hebben gemaakt die niet openbaar zijn.

3. Hoe ontwikkelt de internationale productiecapaciteit voor medische isotopen zich de komende 10 tot 15 jaar? Kan de internationale markt de Nederlandse vraag naar medische isotopen voldoende borgen (nu en in de toekomst (10 tot 15 jaar))?

Sinds de tekorten die zijn ontstaan door de tijdelijke stillegging van de HFR in Petten en de NRU in Canada in 2009/2010 is de situatie er niet beter op geworden. In de huidige situatie is met de productiestop van de NRU-reactor en het uit bedrijf nemen van de OSIRIS-reactor de productiecapaciteit afgenomen ten opzichte van 2009/2010 en lijken nieuwe productietechnieken nog geen uitkomst te bieden. In het meest optimistische scenario zal deze situatie nog voortduren tot 2018-2020, wanneer de productie met het operationeel worden van nieuwe reactoren (met name de Jules Horowitz-reactor) weer voldoende gewaarborgd zou moeten zijn. Waarschijnlijker is het dat deze nieuwe reactoren pas later online komen en dat deze situatie ook na 2020 nog voortduurt. Dit betekent dat de komende jaren de Nederlandse vraag niet voldoende geborgd kan worden. Voor verdere informatie, zie hoofdstuk 4.

In Canada wordt nu technetium-99m gemaakt met een cyclotron. Dit vergt een veel kleinere investering dan een reactor en produceert ook veel minder radioactief afval. Ook wordt er nagedacht over productie van technetium-99m met remstraling van hoogenergetische elektronen (onder andere het Lighthouse-initiatief). Uitgebreide informatie over deze initiatieven, die elk hun voor- en nadelen kennen, staat beschreven in paragraaf 4.2.5.

4. Welke huidige productietechnologieën van medische isotopen bestaan er in Nederland, wat is daarvan de capaciteit (schaal en soort isotopen) en welke kansen en beperkingen kent de technologie?

De productietechnologieën die nu draaien in Nederland zijn de HFR in Petten, in veel mindere mate de HOR in Delft en daarnaast vijf (binnenkort zes) cyclotrons. De HFR is wereldwijd een belangrijke leverancier, vooral van molybdeen-99 (voor technetium-99m), jodium-131, lutetium-177 en iridium-192. Wereldwijd produceert de HFR 30 procent van het gebruikte molybdeen-99. De HFR is vrijwel aan het einde van zijn levensduur. Er wordt daarom al enige tijd gewerkt aan een opvolger: de PALLAS-reactor.

De Nederlandse cyclotrons maken vooral PET-nucliden voor lokaal gebruik. Deze cyclotrons kunnen niet of niet snel worden ingezet voor

productie van andere (reactor)nucliden. Ze kunnen zeker niet alle reactorisotopen produceren in voldoende hoeveelheden en zuiverheden. Dit geldt vooral voor iridium-192 en lutetium-177.

5. Welke (reële) toekomstige productietechnologieën van medische isotopen in Nederland worden er verwacht, wat is daarvan de geschatte capaciteit (schaal en soort isotopen) en welke kansen en beperkingen kent de technologie? In het bijzonder aandacht voor ASML.

De Lighthouse-methode, besproken in paragraaf 4.2.5, lijkt veelbelovend. Het zal echter nog zeker 10 jaar duren voordat deze techniek volledig ingezet kan worden (nog niet alle technische uitdagingen zijn opgelost). Bovendien is daarmee nog geen oplossing gevonden voor de productie van andere reactorisotopen: met name iridium-192 kan niet van voldoende kwaliteit met een deeltjesversneller gemaakt worden. Wellicht is het in de toekomst wel mogelijk om ook andere isotopen dan molybdeen-99 met de Lighthouse-methode te maken, maar dat is zeer onzeker en zal nog vele jaren onderzoek en ontwikkeling vergen.

Naast het Lighthouse-project is ook PALLAS een Nederlands initiatief. PALLAS is bedoeld om de HFR te gaan vervangen (zie paragraaf 4.2.3).

6. Aan wie leveren en beogen de toekomstige producenten te leveren in Nederland (farmaceut of direct aan eindgebruiker)? Wat is hun (verwachte) nationale marktaandeel voor de diverse isotopen? Wat zijn hierbij de afhankelijkheden aan wie er wordt geleverd?

Op korte termijn wordt hier geen verandering verwacht: de toeleveringsketen bestaat uit bestralingsfaciliteiten, verwerkingsbedrijven en radiofarmaceutische instellingen, zoals beschreven in paragraaf 4.2.3 voor Mo-99. NRG levert aan die laatste (en niet rechtstreeks aan ziekenhuizen). Van het marktaandeel van partijen in de toekomst is er nog geen beeld. Ook is er nog geen beeld van afhankelijkheden aan wie er dan wordt geleverd.

7. Hoe ziet het mogelijk verschil in kosteneffectiviteit eruit tussen de toepassing van geproduceerde isotopen en alternatieven?

In veel gevallen lijkt er geen goed alternatief te bestaan: de beschikbare technieken zijn veelal aanvullend. Voor sommige diagnostiek met technetium-99m zou men ook PET-scanners kunnen gebruiken, maar dat is momenteel beduidend duurder, met name vanwege de aanschaf en bemensing van een cyclotron en een GMP-lab. Voor een uitgebreidere beschrijving, zie paragraaf 3.2.1. In paragraaf 3.1 staat bij iedere behandeling uitgelegd of er een alternatief is en wat dat dan is. Waar mogelijk wordt daar ook de kosteneffectiviteit behandeld.

8. Hoe ziet het mogelijk verschil in effectiviteit, accuraatheid en mate van belasting voor de patiënt eruit tussen de toepassing van geproduceerde isotopen en alternatieven?

Niet alle alternatieven zijn gelijkwaardig aan de behandeling met een radionuclide. Soms kan het ene radionuclide het andere vervangen, zoals yttrium-90 en holmium-166 voor de radio-embolisatie, maar dat zijn uitzonderingen.

De geïnterviewde deskundigen gaven aan dat alternatieven voor diagnostiek met technetium-99m vaak minder geschikt zijn. Alternatieve scans zijn duurder, de stralingsbelasting voor de patiënt is hoger en soms is de resolutie van de beelden slechter. Dit laatste geldt niet voor PET. Voor brachytherapie geldt dat externe radiotherapie minder effectief is en meer bijwerkingen geeft. Voor andere behandelingen bestaan vaak geen alternatieven.

9. Zijn er, zo ja welke, alternatieve methoden voor onderzoek en behandelingen die kunnen worden ingezet waarbij geen gebruik wordt gemaakt van medische isotopen?

Op beperkte schaal kunnen sommige diagnostische onderzoeken (zoals longperfusiescans) ook met CT of MRI worden uitgevoerd. Ook dit staat beschreven in Hoofdstuk 3. Voor het overgrote deel van de huidige diagnostiek en therapie geldt dat er geen goede alternatieven zijn.

6 Conclusies

In dit briefrapport is getracht in een korte tijdsspanne en op basis van interviews en literatuur een overzicht te krijgen van de productie en het gebruik van radionucliden voor medische doeleinden in Nederland. De nadruk lag vooral op radio-isotopen die in een reactor worden gemaakt, omdat de productie daarvan het kwetsbaarst is, gezien de huidige leeftijd van de reactoren die medische radio-isotopen produceren. Uit het onderzoek komt het volgende beeld naar voren: In Nederland vinden jaarlijks ongeveer 400.000 diagnostische en 4.000 therapeutische verrichtingen plaats waarbij gebruik wordt gemaakt van een scala aan radio-isotopen. Het belangrijkste radionuclide voor diagnostiek is technetium-99m dat bij de helft van de door de NVNG aanbevolen diagnostische procedures en bij 80-85 procent van het totaal aantal diagnostische, beeldvormende onderzoeken gebruikt wordt. Voor therapie (meestal de bestrijding van kanker) worden diverse isotopen gebruikt, waarvan jodium-131, iridium-192 en lutetium-177 naar omvang de belangrijkste zijn. Andere radionucliden worden minder frequent gebruikt, maar omdat er geen alternatieve behandeling bestaat zijn die voor de betreffende patiënten vaak wel van levensbelang.

Momenteel zijn deze therapeutische isotopen grotendeels afkomstig uit slechts zes reactoren wereldwijd, waarvan er vijf ouder zijn dan 45 jaar. In Nederland worden deze isotopen in de hoge-fluxreactor (HFR) in Petten gemaakt.

Exacte cijfers zijn niet bekend, maar het is duidelijk dat een aanzienlijk deel van de radionucliden die de Nederlandse ziekenhuizen geleverd krijgen in Petten wordt geproduceerd.

Met het toenemen van de leeftijd van de reactoren, neemt ook de kans op uitval toe en daarmee de kans op een wereldwijd tekort aan isotopen. Voor sommige diagnostische onderzoeken bestaan er alternatieven: zo zouden onderzoeken met gammacamera's en SPECT-scans waarbij technetium-99m wordt gebruikt deels vervangen kunnen worden door PET-scans waarbij isotopen worden gebruikt die in een cyclotron kunnen worden gemaakt. Dit laatste is echter duurder en de huidige PET-capaciteit (zowel de productie van de radionucliden als de aanwezige scanapparatuur) is daarvoor niet toereikend. Alternatieven waarvoor *geen* gebruik hoeft te worden gemaakt van radionucliden bestaan er niet of nauwelijks. Tekorten op de isotopenmarkt gaan voor patiënten in Nederland die dit aangaat leiden tot een slechtere, of helemaal geen diagnose.

Voor de meeste therapeutische verrichtingen met radio-isotopen bestaan geen goede alternatieven. In sommige gevallen zou uitgeweken kunnen worden naar een ander radio-isotoop, maar vaak moet het alternatief ook met een reactor geproduceerd worden. In andere gevallen moet worden uitgeweken naar significant minder goede behandelmethoden voor de betreffende specifieke vormen van kanker, zoals externe bestraling. Dat betekent dat de patiënten in Nederland die dit aangaat eerder zouden komen te overlijden, of meer bijwerkingen krijgen.

Indien één of meerdere reactoren uitvallen, kunnen andere reactoren de tekorten voor een deel en tijdelijk aanvullen. Afspraken tussen de producenten moeten er dan voor zorgen dat de wereldwijde productie eerlijk verdeeld wordt onder de afnemers. Bij nijpende tekorten is echter de vraag of die afspraken stand zullen houden. Het is daarmee een reële mogelijkheid dat het uitvallen van de reactor in Petten (met bijvoorbeeld een wereldwijd marktaandeel van 25-30 procent voor technetium-99m) kan leiden tot tekorten aan radio-isotopen in Nederland, zoals dat eerder in 2009/2010 is gebeurd. De situatie op de wereldmarkt is sinds die crisis eerder verslechterd dan verbeterd, door de productiestop bij de Canadese NRU-reactor en het uit bedrijf nemen van de Franse OSIRIS-reactor.

Voor de komende jaren verwachten de geïnterviewde deskundigen geen afname in het gebruik van radio-isotopen voor medische doeleinden, in Nederland. Voor technetium-99m wordt een stabiele of licht toenemende behoefte voorzien. Voor jodium-131, iridium-192 en lutetium-177 worden respectievelijk een lichte stijging, een stabiele behoefte en een sterke toename verwacht. Voor andere, nu nog minder gebruikte, radio-isotopen (zoals gallium-68, rubidium-82, zirconium-89, yttrium-90, holmium-166 en radium-223) wordt in veel gevallen een (sterke) toename voorspeld.

Enkele van deze reactor-geproduceerde isotopen kunnen wellicht op andere manieren gemaakt worden. Zo wordt in Canada technetium-99m met een cyclotron gemaakt. Dit heeft als voordeel dat een veel minder grote investering nodig is en er ook veel minder radioactief afval wordt geproduceerd, in vergelijking met een reactor. Het lijkt echter nog niet mogelijk om met een cyclotron iridium-192 van voldoende kwaliteit te maken. Een ander mogelijk alternatief voor de productie van technetium-99m betreft het zogeheten Lighthouse-initiatief, waarbij gebruik wordt gemaakt van remstraling van hoogenergetische elektronen. Deskundigen verwachten dat het nog minimaal 10 jaar zal duren alvorens met deze methode productie gedraaid kan worden. Bovendien zal er vanaf dat moment alleen technetium-99m gemaakt kunnen worden en nog geen andere isotopen.

Een (optimistische) verwachting van NEA is dat uitval van reactoren tot minimaal 2020 kan leiden tot tekorten aan molybdeen-99. Waarschijnlijker is dat ook daarna nog enkele jaren tekorten kunnen ontstaan. Daarna verwacht men dat er nieuwe reactoren in gebruik zullen zijn genomen (zoals de Jules Horowitz-reactor in Frankrijk (rond 2023) en wellicht de Myrrha in België). Maar ook zullen oude reactoren zoals de HFR in Petten (rond 2025) buiten gebruik worden gesteld. Dit maakt het lastig om te voorspellen of op termijn de kwetsbaarheid van de huidige molybdeen-99-producenten kan worden ondervangen.

Voor de andere (therapeutische) isotopen zijn er geen harde, openbare gegevens te vinden, maar onze indruk is dat het beeld daar hetzelfde is. Nog minimaal tot 2020, maar waarschijnlijker nog een aantal jaren langer, zal de kans op tekorten bij uitval van reactoren aanwezig zijn. Als het gaat om leveringszekerheid van medische radio-isotopen wordt vaak alleen over reactoren gesproken. Maar er is volgens ons ook aandacht nodig voor de verwerkingsfaciliteiten, de Hot Cell-laboratoria die deze grote hoeveelheden radioactiviteit kunnen verwerken. Europa is

het enige continent dat over twee van deze faciliteiten beschikt: de faciliteiten in Petten (NRG en Mallinckrodt) en die in Fleurus (België, IRE). De faciliteiten in Petten liggen op hetzelfde terrein als de reactor, wat erg gunstig is. Hoewel het erop lijkt dat daar in de nabije toekomst geen problemen te verwachten zijn, verdient deze kritische schakel in het proces ook de nodige aandacht.

7 Dankwoord

De volgende personen zijn geïnterviewd of hebben op een andere manier bijgedragen aan de totstandkoming van dit rapport. We bedanken ze voor hun medewerking en het verstrekken van informatie. Voornamelijk hoofdstuk 3 is geschreven op basis van informatie ingewonnen door telefonische interviews bij verschillende ziekenhuizen en informatie beschikbaar bij het RIVM. De volgende personen hebben meegewerkt aan een interview:

- Hein Verberne – AMC
- Geesje Abels – Groene Hart Ziekenhuis
- Dennis Vriens – LUMC
- Adriaan Lammertsma – VUmc
- Otto Hoekstra – VUmc
- Rick Pijpers – Verbeeten instituut
- Karina de Winter – Verbeeten instituut
- Robbert Verkooijen – GGD
- John de Klerk – Meander MC
- Leo van den Berg – Meander MC
- Sierd Knollema – Isala
- Rob Gründeman - Isala
- Heleen Voorwinden – Erasmus MC
- Fred Verzijlbergen – Radboudumc, voorheen werkzaam bij Erasmus MC
- Marnix Lam – UMCU
- Friso van der Zant – Noordwest Ziekenhuisgroep (MC Alkmaar)
- Rudi Dierckx – UMCG (per mail)
- Liane van der Jagt – Medisch spectrum Twente
- E.M. Hendriksen – Medisch spectrum Twente
- Luc Moonen – AVL
- Marcel Stokkel –AVL
- Klaas Pieter Koopmans – Martini-ziekenhuis
- Charlotte Bakermans – Catharina-ziekenhuis (per e-mail)

Mw. De Geus-Oei van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en Dhr. Rasch van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) hebben namens de verenigingen deelgenomen aan een interview.

Voornamelijk voor hoofdstuk 4 zijn de volgende personen geïnterviewd:

- Patrick de Jager – ASML
- Bert Wolterbeek – TU Delft
- Sytze Brandenburg – RU Groningen
- Kevin Charlton – OECD / NEA (per e-mail)
- Hermen van der Lugt – PALLAS
- Titus Tielens – PALLAS
- Ronald Schram – NRG
- Marjolijn Los – NRG
- Maria Vosjan – BV Cyclotron / VUmc
- Gert Jan Auwerda – ANVS
- Ginevra Delfini – ANVS

8 Referenties

- Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde, Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, 2007.
- Ahmadzadehfar H., Rahbar K., Kürpig S. e.a. Early side effects and first results of radioligand therapy with ^{177}Lu -DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study, *EJNMMI Research* 5, 36, 2015.
- Allen B. Systemic Targeted Alpha Radiotherapy for Cancer. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*. 3(3):67-80, 2013.
- Arazi L., Cooks T., Schmidt M., et al. The treatment of solid tumors by alpha emitters released from ^{224}Ra -loaded sources – internal dosimetry analysis. *Phys Med Biol* 55(4), 2010.
- Bandekar A., Zhu C., Jindal R. e.a. Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Liposomes Loaded with ^{225}Ac for Potential Targeted Antivascular α -Particle. *Therapy of Cancer J Nucl Med*, 55:107–114, 2014.
- Bomanji J.B., Papathanasiou N.D. ^{111}In -DTPA⁰-octreotide (Octreoscan), ^{131}I -MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(1): 113-125, 2012.
- Cooks T., Tal M., Raab S., et al. Intratumoral ^{224}Ra -loaded wires spread alpha-emitters inside solid human tumors in athymic mice achieving tumor control. *Anticancer research* 32: 5315-5322, 2012.
- Confino H., Hochman I., Efrati M., et al. Tumor ablation by intratumoral Ra-^{224} -loaded wires induces anti-tumor immunity against experimental metastatic tumors. *Cancer Immunol Immunother* 64 (2): 191-199, 2015.
- Confino H., Schmidt M., Efrati M., et al. Inhibition of mouse breast adenocarcinoma growth by ablation with intratumoral alpha-irradiation combined with inhibitors of immunosuppression and CpG. *Cancer Immunol Immunother* 65 (10): 1149-1158, 2016.
- Crawford J.R., Yang H., Kunz P., et al. Development of a preclinical $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator system for targeted alpha therapy research with ^{211}At . *Nuc. Med. Biol.* 48:31-5, 2017.
- Driessen R.S., Raijmakers P.G., Stuijzfand W.J., et al. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging* 1-11, 2017.
- Ebert M., Grossmann T., Heil W. e.a. Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarised helium-3, *Lancet* 347(9011), 1297-1299, 1996.
- Fuccio L., Guido A., Hassan C. e.a. Underuse of brachytherapy for the treatment of dysphagia owing to esophageal cancer. An Italian survey, *Digestive and Liver Disease* 48(10), 1233-1236, 2016.
- Gudkov S.V., Shilyagina N.Y., Vodeneev V.A., et al. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors. *Int J Mol Sci*. 17(1):33, 2016.
- Hoedl S.A. en Updegraff W.D., *The Production of Medical Isotopes without Nuclear Reactors or Uranium Enrichment, On-Line Supplement, Center for Science, Technology, and Security Policy, American Association for the Advancement of Science*, 2015.

- Hohn A., Nortier F.M., Scholten B. e.a. Excitation functions of $^{125}\text{Te}(p, xn)$ -reactions from their respective thresholds up to 100 MeV with special reference to the production of ^{124}I , *Applied Radiation and Isotopes* 55, 149–156, 2001.
- Huclier-Markai S., Alliot C., Varmenot N., et al. Alpha-emitters for immuno-therapy: a review of recent developments from chemistry to clinics. *Curr Top Med Chem.* 12 (23): 2642-54, 2012.
- Hur S., Bauer A., McMillan N. e.a. Optimizing the ventilation-perfusion lung scan for image quality and radiation exposure, *J Nucl Med Technol.* Optimizing the ventilation-perfusion lung scan for image quality and radiation exposure, *J Nucl Med Technol* 42(1), 51-54, 2014.
- IAEA, Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods. TECHNICAL REPORTS SERIES No. 468, Vienna, 2009.
- IAEA, Production and Supply of Molybdenum-99, Annex Nuclear Technology Review 2010, Vienna, 2011.
- IKNL, Integraal Kankercentrum Nederland, cijfers via www.cijfersoverkanker.nl.
- IMS, informatiesysteem medische stralingstoepassingen, 2014, www.rivm.nl/ims
- Kratochwil C., Bruchertseifer F., Giesel F.L. e.a. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *J Nucl Med* 57, 1941-1944, 2016.
- Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M. e.a. [^{177}Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42, 987, 2015.
- de Kruijff R.M., Wolterbeek H.T. and Denkova AG. A critical review of alpha radionuclide therapy – how to deal with recoiling daughters? *Pharmaceuticals* 8, 321-336, 2015.
- LAKA, Pallasreactor – Tussen krimpemde vraag en groeiende capaciteit, 2017, <http://www.laka.org/info/publicaties/2017-Pallasreactor.pdf>.
- Laskar S.G., Lewis S., Agarwal J.P. e.a. Combined brachytherapy and external beam radiation: an effective approach for palliation in esophageal cancer, *Journal of Contemporary Brachytherapy* 7(6), 453-461, 2015.
- Logsdon M.D., Eifel P.J., Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43(4), 763-75, 1999.
- Han K., Milosevic M., Fyles A. e.a. Trends in the utilization in brachytherapy in cervical cancer in the United States, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87(1), 111-9, 2013.
- Heskamp S., Hernandez R., Molkenboer-Kuenen J.D., et al. Alpha-versus beta-emitting radionuclides for pretargeted radioimmunotherapy of CEA-expressing human colon cancer xenografts. *J Nucl Med.* 2017 Feb 23. [Epub ahead of print].

- Mallinckrodt Medical B.V. (X.L. Velders & A. Pronk), Jaarverslag Stralingshygiënische Zorg 2015, Petten 2016 VROM (Werkgroep met vertegenwoordigers van VROM, VWS, EZ en de Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskundigen (NVNG)), Medische isotopen en de Hoge Flux Reactor in Petten, Den Haag, februari 2003.
- Medraysintell (Goethals, P.-E. en Zimmermann, R.), Nuclear Medicine Market Essentials 2017, includes cyclotrons, cameras, brachytherapy seeds and microspheres, 2017.
- Melville G., Targeted α therapy for cancer: where we are today and where we are heading. *Future Oncology*, 11(22): 3065-67, 2015.
- Moses W.W. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nuclear instruments & methods in physics research Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 648 (1): S236-40, 2011.
- Nastos K., Cheung V.T., et. al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131)I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol*. 2017 Feb 6. [Epub ahead of print]
- Natural Resources Canada, Document presented to the House of Commons Standing Committee on Natural Resources, Meeting 23, 2 June 2009.
- NEA/OECD, The Supply of Medical Radioisotopes – An Economic Study of the Molybdenum-99 Supply Chain, NEA Report No. 6967, 2010
- NEA/OECD, The Supply of Medical Radioisotopes, NEA Report No. NEA/SEN/HLGMR(2016)2, 2016
- NEA/OECD, The Supply of Medical Radioisotopes, NEA Report No. NEA/SEN/HLGMR(2015)5, 2015.
- NEA/OECD, The Supply of Medical Radioisotopes, NEA Report No. NEA/SEN/HLGMR(2014)2, 2014.
- Nilsson S., Larsen R.H., Fosså S.D. e.a. First Clinical Experience with α -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases, *Clin Cancer Res* 11, 4451-4459, 2005.
- NRG, Overview of Medical Isotopes produced by NRG, Datasheet d.d. oktober 2015. Zie: https://www.nrg.eu/fileadmin/nrg/Afbeeldingen/producten/3_Isotopes/Factsheet_Medical_Isotopes_DEF_oct_15.pdf
- NVNG, Procedure Guidelines Nuclear Medicine 2016, ISBN: 978-90-78876-09-0.
- NVMO, radium-223 bij ossaal gemetastaseerd prostaatscarcinoom, *Medische Oncologie* 17(1), 35-39, 2014.
- Petrusenko Y.u.T., Nikolaichuk L.I., Tutubalin A.I. e.a. Production of medical $^{123-125}\text{I}$ in the CV-28 cyclotron using tellurium targets, *Atomic Energy*, 109 (5), 2011.
- Opstelten J.L., de Wijkerslooth L.R., Leenders M. e.a. Variation in palliative care of esophageal cancer in clinical practice: factors associated with treatment decisions, *Dis Esophagus*, Feb 26 2016.
- Sathekge M., Knoesen O., Meckel M., et al. ^{213}Bi -PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1-2, 2017.
- Seret A., Nguyen D., Bernard C. Quantitative capabilities of four state-of-the-art SPECT-CT cameras. *EJNMMI Research*.45 (2), 2012.

- Smetsers R.C.G.M., Bijwaard H., Roobol L.P. Ruwe schets van de problemen voor de behandeling van Nederlandse patiënten bij een plotselinge productiestop van medische isotopen in Nederland, RIVM, centrum Veiligheid, juli 2016.
- Staudacher A.H., Bezak E., Borysenko A., et al. Targeted α -therapy using ^{227}Th -APOMAB and cross-fire antitumour effects: preliminary in-vivo evaluation. Nucl Med Commun. 35 (12): 1284-90, 2014.
- Steen G., Amrein B., Frey N. e.a. Activation of a 250 MeV SC-Cyclotron for proton therapy, Proceedings of CYCLOTRONS 2010, 72-74, 2011.
- Strohmaier S. en Zwierzchowski G., Comparison of ^{60}Co and ^{192}Ir sources in HDR brachytherapy, J Contemp Brachyther 3(4), 199-208, 2011.
- Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M. e.a. Phase II study of lutetium-177 labeled anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer, Clinical Cancer Research 19(18), 5182-5191, 2013.
- Tanderup K., Eifel P.J., Yashar C.M. e.a. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional, Int J of Radiat Oncol Biol Phys 88(3), 357-9, 2014.
- TU-Delft (Bode P. en Delorme T.), Productiewijzen voor radionucliden voor medische toepassingen met een onderzoekskernreactor en alternatieve technologieën, rapport TUD-RID 2009-001, 2009.
- Van Beek E.J., Wild J.M., Kauczor HU e.a. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas, J Magn Reson Imaging 4, 540-554, 2004.
- Van Dodewaard-de Jong J.M., Bloemendaal H.J., de Klerk J.M.H. e.a. A randomized phase II study of repeated rhenium-188-HEDP combined with docetaxel and prednisone versus docetaxel and prednisone alone in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone: the Taxium II trial, submitted.
- Vanneste B.G.L., Van Limbergen E.J., van Lin E.N. e.a. Prostate Cancer Radiation Therapy: What Do Clinicians Have to Know? BioMed Research International, 2016.
- World Nuclear Association, Radioisotopes in Medicine. Zie: <http://www.world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>

9 Bijlagen

9.1 Bijlage 1: diagnostische onderzoeken in Nederland

In onderstaande tabel zijn alle diagnostische onderzoeken opgenomen die zijn vermeld in de *Procedural guidelines nuclear medicine* van de NVNG (2016 editie). Per onderzoek is aangegeven wat het radiofarmacon is en welk nuclide wordt gebruikt en wat de benodigde activiteit per onderzoek is. Voor de blauw-gemarkeerde onderzoeken worden uitsluitend technetium-gebaseerde radiofarmaca genoemd. De paars-gemarkeerde onderzoeken kunnen met technetium of met een ander nuclide worden uitgevoerd.

Nr	Diagnostische verrichting	Farmacon	Nuclide	Activiteit
Brain and lacrimal tract				
1	Cisternal scintigraphy	In-111-pentetate	Indium-111	20 MBq
2 1	Regional cerebral blood perfusion	Tc-99m-exametazime (HMPAO) or Tc-99m-ethyl cysteinate dimer (ECD)	Tc-99m	500 MBq
3	Dopamine transporters and receptor scintigraphy	I-123-FP-CIT or I-123-IBZ	I-123	185 MBq
4	F18-FDG PET/CT of the brain	F18-FDG	Fluor-18	150-250 MBq (children 2-4 MBq/kg)
5 2	Lacrimal scintigraphy	Tc-99m-sodium pertechnetate	Tc-99m	4MBq (per eye)
Tumour and endocrine glands				
6	Thyroid scintigraphy	Tc-99m-sodium pertechnetate or I-123-sodium iodide	Tc-99m or I-123	Tc-99m: 80-180 MBq I-123: 10-20 MBq
7	Measurement of thyroid iodine uptake	I-131-sodium iodide or I-123- sodium iodide	I-131 I-123	I-131: 0.37MBq I-123: 2-4 MBq
8	Iodine total body scintigraphy	I-131-sodium iodide or I-123- sodium iodide	I-131 I-123	I-131: Pre-ablation: 40-80 MBq Post ablation follow up: 80-185 MBq Post therapy after ablation: 1100-3700 MBq Locoregional metastasis: 3700-7400 MBq Remote metastasis: 5550-7400 MBq I-123: 185-370 MBq (only pre-ablation)

Nr	Diagnostische verrichting	Farmacon	Nuclide	Activiteit
9 3	Parathyroid scintigraphy	Tc-99m labeled sestami or Tc-99m tetrofosmin and I-123	Tc-99m and I-123	Tc-99m: 500-1100 MBq I-123: 7.5-22 MBq
10	MIBG scintigraphy	I-131 MIBG or I-123 MIBG	I-131 or I-123	I-131: 40-80 MBq I-123: 185-370 MBq
11	Somatostatin-receptor scintigraphy	In-111-pentetreotide	Indium-111	200 MBq
12	Adrenal scintigraphy	I-131-6beta-iodomethylnorc holesterol	I-131	20 MBq
13 4	Sentinel node localization breast cancer	Tc-99m-nanocolloid	Tc-99m	40-80 MBq
14 5	Sentinel node localization in melanoma (huidkanker)	Tc-99m-nanocolloid	Tc-99m	4 x 10-20 MBq
15 6	Molecular breast imaging (MBI)	Tc-99m-sestamibi or Tc-99m-tetrofosmin	Tc-99m	200-600 MBq
16	F-18 FDG PET/CT in oncology	F-18 FDG	F-18	Depending on system/ time per bed position/ patients weight
17	I-124 PET/CT in thyroid cancer	I-124 sodium iodine	I-124	25-74 MBq
18	F18-choline PET/CT in prostate cancer	F18-methyl-choline	F-18	50-400 MBq
19	F18-FES PET/CT in Oncology	16-alpha-F18-fluoro-17-beta-oestradiol (F18-FES)	F-18	200 MBq
20	F18-DOPA PET/CT in NET and in presynaptic dopamerge deficits	F-18DOPA	F-18	Parkinson:200 MBq NET:200 MBq or >1.5 MBq/kg
Hematopoietic system				
21 7	Lymphoscintigraphy of the upper extremities	Tc-99m-nanocolloid	Tc-99m	50 MBq
22 8	Lymphoscintigraphy of the lower extremities	Tc-99m-nanocolloid	Tc-99m	50 MBq
23 9	Spleen scintigraphy using denatured erythrocytes	Tc-99m denatured autological erythrocytes	Tc-99m	80 MBq
24	Erythrocyte and plasma volume measurement	(Blood) Cr-51 autological erythrocytes	Croom-51	6,0 KBq Cr-51 chromate/kg
		(plasma) I125 albumin or I-131 albumin	I-125 or I-131	1,3 KBq/kg
25	Erythrocyte survival time	Cr-51 autologe erythrocytes	Cr-51	1,4 MBq
26	Leukocyte scintigraphy	Tc-99m-	Tc-99m or	Tc-99m: 370-740 MBq

Nr	Diagnostische verrichting	Farmacon	Nuclide	Activiteit
		exametazine or In-111-oxine labelled leucocytes	In-111	In-111: 10-18,5 MBq
27	Platelet kinetics	In-111 autologus thrombocytes	In-111	10 MBq
28	Ga-67 scintigraphy	Ga-67 citrate	Gallium-67	185 MBq
29	F18-FDG PET/CT in inflammation and infection detection	F-18 FDG	F-18	Depending on system/ time per bed position/ patients weight
Cardiovascular system				
30	Myocardial perfusion scintigraphy	Tc-99m sestamibi or Tc-99m tetrofosmin or TI-201-chloride	Tc-99m or Thallium-201	Depends on camera and acquisition protocol
31	F18-FDG PET/CT myocardial viability	F-18 FDG	F-18	Depending on system/ time per bed position/ patients weight ongeveer 185-400 MBq
32 10	Equilibrium radionuclide angiography/ multigated acquisition	Tc-99m-labelled erythrocytes or Tc-99m- human serum albumin (HSA)	Tc-99m	Ery's : 500-1050 MBq HSA: 370-925 MBq
33 11	Quantification of left-to-right cardiac shunt	Tc-99m-pentetate (DTPA) or Tc-99m-pertechnetate	Tc-99m	750 MBq
34 12	Quantification of right-to-left cardiac shunt	Tc-99m-macroaggregates or albumin (MAA)	Tc-99m	100 MBq
35	Rb-82 PET/CT of myocardial perfusion	Rubidium-82	Rubidium-82	2D/ BGO detector: 1480-2220 MBq 3D/ BGO detector: 370-740 MBq 3D/ LSO detector: 1110 - 1480 MBq
36	N13-ammonia and O15-water PET/CT of myocardial perfusion	O15-water	O-15	370 MBq (3D PET acquisitive)
		N-13-ammonia	N-13	370-925 MBq
37	I-123 MIBG cardiac sympathetic innervation scintigraphy	Metaiodobenzyl guanidine (MIBG)	I-123	185 MBq
Locomotor system				
38	Bone mineral densitometry	Dexa-scan		

Nr	Diagnostische verrichting	Farmacon	Nuclide	Activiteit
	with dual energy X-ray absorptiometry			
39 13	Bone scintigraphy	Tc-99m-HMDP Tc-99m-HDP Tc-99m-DPD	Tc-99m	300-740 MBq (gem 500 MBq)
40	F18 NaF PET/CT of bone	F-18 sodium fluoride	F-18	50-200 MBq
Respiratory tract				
41 14	Lung perfusion scintigraphy	Tc-99m-MAA	Tc-99m	80-120 MBq
42	Kr-81m ventilation scintigraphy	Krypton gas	Kr-81m	40-400 MBq, depending strength generator
43 15	Tc-99m –aerosols ventilation scintigraphy	Tc-99m-aerosols	Tc-99m	1000 MBq, approximately 1% is inhaled
44 16	Nasal mucociliary clearance	Tc-99m nanocolloid	Tc-99m	2 MBq
Gastrointestinal tract				
45 17	Salivary gland scintigraphy	Tc-99m sodium pertechnetate	Tc-99m	100 Mbq
46 18	Oesophageal scintigraphy	Tc-99m-colloid	Tc-99m	5 x 10 MBq
47 19	Scintigraphy of gastric emptying	Tc-99m-colloid	Tc-99m	10 MBq
48 20	Scintigraphy of ectopic gastric mucosa	Tc-99m-pertechnetate	Tc-99m	200 MBq (children 7-10 MBq/kg)
49 21	Scintigraphy of gastrointestinal tract hemorrhage	Tc-99-labelled autologous erythrocytes	Tc-99m	750 MBq
50 22	Detection of gastrointestinal protein loss using Tc-99m-HSA	Tc-99m-human serum albumin	Tc-99m	500-740 MBq
51	Detection of gastrointestinal protein loss using Cr-51	Cr-51 chromium chloride	Cr-51	1,2 MBq
52	Bile acid malabsorption test	Se-75-tauocholic acid (SeHCAAT)	Selenium-75	370 kBq
53	Bile acid breath test	C14-glycocholic acid sodium-salt	C-14	200 kBq
54 23	Liver and spleen scintigraphy	Tc-99m-tin-colloid	Tc-99m	80 MBq
55 24	Hepatic haemangioma scintigraphy	Tc-99m-autologous erythrocytes	Tc-99m	500 MBq
56	C-14-Urea breath test	C14-urea	C-14	200 kBq or 37 kBq (capsule)
57 25	Cholescintigraphy	Tc-99m-mebrofenin	Tc-99m	50-200 MBq (children 2-7 MBq/kg)
Urinary tract				
58	Renal cortical scintigraphy	Tc-99m-DMSA	Tc-99m	80-110 MBq

Nr	Diagnostische verrichting	Farmacon	Nuclide	Activiteit
26				
59	Dynamic renal scintigraphy	Tc-99m-tiatide (MAG3)	Tc-99m	70-100 MBq
		Tc-99m-pentetate (DTPA)	Tc-99m	150-200 MBq
		I123-sodium iodohippurate (IOH)	I-123	75 MBq
60	Measurement of renal function (GFR and EPRF)	I-125-iothalamate (IOT) for GFR	I-125	1,5 MBq
		I-131-sodium-iodohippurate (IOH) for ERPF	I-131	2,0 MBq
61 27	Micturition cystourethrography using scintigraphy	Tc-99m-DTPA or Tc-99m-colloid	Tc-99m	30 MBq

9.2 Bijlage 2: meest gebruikte radionucliden in 2016 wereldwijd

Er zijn verschillende marktverkenningen die met enige regelmaat commercieel beschikbaar komen. Voor de medische radionuclidenmarkt is het MEDraysintell rapport alom gewaardeerd, actueel en volledig.

Hoewel het een commercieel rapport is, hebben wij toestemming van de auteurs verkregen om table 6 uit hun laatste rapport (Medraysintell, 2017) hieronder integraal weer te geven.

Het geeft een actueel overzicht van de wereldwijd meest toegepaste radionucliden bij SPECT-scans, PET-scans, in therapie en brachytherapie.

Table 6: Radionuclides ordered by decreasing interest – situation in 2016

Radio-nuclide	Availability by 2017	Comments
SPECT		
^{99m} Tc	Worldwide GMP	Cheapest radionuclide. The ⁹⁹ Mo shortage will be solved in the near future (2018 at the latest, then there will be overcapacity until 2028), but there is a real need for new ^{99m} Tc labeled tracers.
¹²³ I	Limited supply	There is limited manufacturing capacity and the radionuclide remains too expensive. A dedicated network of high energy cyclotrons is needed and there is an estimated complementary investment need of up to EUR 120 million if someone tries to bring a new ¹²³ I labeled drug on the world market.
¹¹¹ In	Very limited supply	¹¹¹ In remains very expensive as a diagnostic agent and could be reconsidered in the future as a therapeutic radionuclide. Interest strongly declining.
⁶⁷ Ga	Worldwide GMP	⁶⁷ Ga shows a declining interest, and no labeled compound under development. ⁶⁷ Ga will disappear.
¹⁸⁶ Re	Worldwide GMP	¹⁸⁶ Re has the same chemistry as technetium, but is much more expensive. There's a limited interest in it.
PET		
¹⁸ F	Specific equipped locations	¹⁸ F is still not available worldwide and further investments are needed in cyclotrons. A second network will be needed if the number of ¹⁸ F-labeled compound tracers, with large needs, increases beyond three or four molecules (Nowadays one should consider that these manufacturing centers are only producing a single product in large amounts, namely ¹⁸ F-FDG). Supplementary investment is estimated at US\$ 450 million and should start taking place by 2020.
⁶⁸ Ga	GMP generator now available Also new production possibility directly from cyclotrons	⁶⁸ Ga has the highest potential as a PET radionuclide, but it will not be able to replace all ¹⁸ F-labeled tracers. Several companies are presently developing GMP grade generators. The first generators with MA became available but FDA reconsidered the need to file a NDA for the ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga generator and will accept to contemplate ⁶⁸ Ga solutions as API in the future. This will impact considerably the access to ⁶⁸ Ga, its price and of course will boost the development of new ⁶⁸ Ga-labeled tracers. At the same time the first cold kit for ⁶⁸ Ga labeling became available and a new technology

Radio-nuclide	Availability by 2017	Comments
		proposes to produce ^{68}Ga with a cyclotron in high capacity.
^{89}Zr	Worldwide	The worldwide supply is easy to secure, and it is an alternative to ^{124}I .
^{124}I	Worldwide	Worldwide supply is easy to secure, but ^{124}I is limited by high patient dosimetry. Whenever possible, this radionuclide should and will be replaced by ^{89}Zr .
^{64}Cu	Available only locally	^{64}Cu is easy to produce, but large investments are needed to supply it at a worldwide level as existing cyclotrons are not adapted for this radionuclide manufacturing.
^{86}Y	Not available	^{86}Y is expensive, has a high energy and interest will fade. This radionuclide will just remain as a research tool.
Therapy		
^{177}Lu	Worldwide	^{177}Lu is presently the radionuclide with the best therapeutic profile. Two qualities of ^{177}Lu are available, and radionuclide with high specific activity and absence of $^{177\text{m}}\text{Lu}$ will have preference.
^{90}Y	Worldwide	Two qualities of ^{90}Y are available. Several sources are available – there is no investment required and no risk of a shortage. Interest is strongly declining in nuclear medicine and in new approaches this radionuclide is systematically replaced by ^{177}Lu . Interest in Brachytherapy: Increasing development of ^{90}Y labeled microspheres. Growth is continuing in hepatocarcinoma therapy
^{188}Re	Locally/ Generators available	This radionuclide still needs to get marketing approval with a link to a radiolabeled molecule. The chances to bring some analogue on the market are very low despite the interesting profile of the radionuclide.
^{131}I	Worldwide	In the future, major applications could be limited to thyroid diseases. It has long half-life, a high energy and is highly contaminating, but some recent discoveries are showing that in some very specific cases ^{131}I could be better than ^{177}Lu .
^{166}Ho	Local	There is presently only one reliable GMP source, and that is not approved outside of South Korea. Interest in brachytherapy with two new applications under development
^{212}Pb	Limited availability	The first GMP manufacturing site for ^{212}Pb generators was completed in 2013, when building of the

Radio-nuclide	Availability by 2017	Comments
		complementary US large manufacturing site was completed in 2016.
^{117m}Sn	Only locally available	^{117m}Sn is expensive and a network of manufacturing cyclotrons is missing. However, the low therapeutic doses that are needed may show that this radionuclide could become of high interest in the near future
^{211}At	Only locally available	^{211}At will need a dedicated network of cyclotrons, and the radionuclide is in the same situation as ^{123}I , with a more complicated chemistry. Still more work to do and further investments are needed
^{225}Ac	Very limited availability	A few (cyclotron) sites, with high capacity, will have to be implemented.
^{67}Cu	Not available	^{67}Cu is very expensive, but it appears that new technologies could solve the problem of large scale production of the high quality, and highly pure, ^{67}Cu and reducing considerably the price of this radionuclide. Radionuclide evolution to follow closely
Brachytherapy		
^{103}Pd	Worldwide	Major application in seeds for prostate cancer.
^{125}I	Worldwide	Major application in seeds for prostate cancer.
$^{106}\text{Ru}/$ ^{106}Rh	Worldwide	Single application in ophthalmic brachytherapy. No apparent new indications.

Excerpt from MEDraysintell (Goethals, P-E and Zimmermann, R), 'Nuclear Medicine Market Essentials 2017', www.medraysintell.com



.....
| L.P. Roobol | A. van der Reijden | I.R. de Waard – Schalk | H. Bijwaard
.....

RIVM Rapport 2017-0063

Dit is een uitgave van:

Rijksinstituut voor Volksgezondheid

en Milieu

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

juni 2017