

**Factsheet over medische isotopenproductie
Stichting Laka - januari 2010**

Documentatie- en onderzoekscentrum kernenergie



Ketelhuisplein 43
1054 RD Amsterdam

020 - 6168 294
www.laka.org

Productie van medische radio-isotopen zonder kernreactor had en heeft de toekomst

Deeltjesversnellers kunnen alle benodigde medische radio-isotopen maken

De toepassing van radioactieve isotopen in de medische sector is de afgelopen decennia fors toegenomen. Volgens cijfers van de kernindustrie groeit het gebruik van medische radio-isotopen met 10 procent per jaar. Dat heeft te maken met de snelle technologische vooruitgang in de nucleaire geneeskunde.

Tegenwoordig maken isotopen die geproduceerd zijn in een reactor (reactorisotopen) voor minstens 90% deel uit van de totale productie van medische radio-isotopen.¹ De kernindustrie beweert dat deze reactorisotopen onmisbaar zijn in de gezondheidszorg en dat er geen andere manieren zijn om deze isotopen te produceren dan bijvoorbeeld in de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten. De productie van radio-isotopen hoeft echter helemaal niets met kernenergie te maken te hebben. De eerste medische toepassingen van radio-isotopen liepen parallel met de ontwikkeling van kernfysische apparaten die al deze radio-isotopen produceerden: de deeltjesversnellers. Nadere analyse leert dat alle bruikbare medische radio-isotopen gemaakt kunnen worden met deeltjesversnellers.

Veruit de meeste radio-isotopen worden gebruikt in de medische diagnostiek. Slechts een klein deel wordt gebruikt in therapieën, bijvoorbeeld om een tumor te decimeren of bij pijnbestrijding in de palliatieve zorg. In de medische diagnostiek gaat het om kortlevende radio-isotopen die bevestigd worden aan een *tracer* (marker), een chemische stof die specifiek is voor de aard van het te onderzoeken weefsel. De met een isotoop gelabelde tracer wordt een radiofarmacon genoemd, maar is dus - zoals de naam ten onrechte suggereert - meestal geen geneesmiddel. De tracer moet er voor zorgen dat het radio-isotoop terecht komt op de plaats waar de medisch specialist het wil hebben voor het onderzoek. Met behulp van beeldvormende technologie kan dan het gewenste inwendige deel van het lichaam voor een diagnose in beeld worden gebracht. Een belangrijk kenmerk van een tracer is dat het de studie vergemakkelijkt van onderling op elkaar afgestemde processen in het menselijk lichaam die voor het leven noodzakelijke toestanden constant houden, zonder de functies van die processen te verstoren. Gebruik van radio-isotopen kan dus bijvoorbeeld een chirurgische ingreep overbodig maken en zelfs tot betere resultaten leiden.

Lineaire deeltjesversnellers en circulaire deeltjesversnellers (cyclotrons) waren tot 1942 de enige en tot eind jaren veertig de belangrijkste producenten van medische radio-isotopen.. Het principe van de tracer werd al in 1913 ontdekt (George Charles de Hevesy). Na de ontdekkingen van de cyclotron door Ernest Lawrence in 1931 en kunstmatige radioactiviteit door Irène Curie and Jean-Frédéric Joliot in 1934 ontstond de mogelijkheid om praktisch iedere denkbare radio-isotoop te maken voor gebruik in de diagnostiek of in een therapie. De eerste commerciële productie van radio-isotopen vond plaats met cyclotrons.

Direct na de Tweede Wereldoorlog begon het Amerikaanse Oak Ridge Laboratorium gratis reactorisotopen te leveren aan ziekenhuizen en universiteiten voor biomedisch onderzoek, kankerdiagnostiek en therapie. Deze actie was een onderdeel van een campagne die het 'vreedzaam gebruik van kernenergie' moest bevorderen. Geheel kansloos delfden de deeltjesversnellers het onderspit in de concurrentie met de gesubsidieerde kernreactoren. Sindsdien worden medische radio-isotopen in de Westerse wereld voornamelijk geproduceerd door kernreactoren.³

De op cyclotrons gebaseerde productie van radio-isotopen beleefde in de jaren vijftig een tijdelijke opleving na de ontdekking dat de cyclotronisotoop thallium-201 de ideale radio-isotoop blijkt te zijn voor het detecteren van de mate van doorbloeding van de hartspier. Dat vindt tegenwoordig plaats met myocardscintigrafie, een onderzoeksmethode met behulp van een zogenaamde SPECT-scan. Vanaf midden jaren zestig werd hiervoor steeds vaker technetium-99m gebruikt. Maar door de slechte aanvoer van het reactorisotoop stappen steeds meer cardiologen over op thallium-201.⁴

Er is ook nog een andere reden dat er weer meer aandacht komt voor cyclotronisotopen: de ontwikkeling van de PET-scan. Het gebruik van dit apparaat hangt samen met de ontdekking in het midden van de jaren zeventig dat fluordeoxyglucose (FDG) gelabeld met fluor-18 (18FDG) ideaal bleek voor de bestudering van het glucosemetabolisme. Dat was een belangrijke doorbraak in de geschiedenis van de nucleaire geneeskunde en leidde tot de ontwikkeling van de beeldvormende modaliteit *positron emission tomography* (PET). Het gebruik van 18FDG in combinatie met een PET-camera leverde beelden op van een uitstekende kwaliteit van de hersenen en het hart voor het bestuderen van afwijkingen, en van tumoren voor het detecteren van uitzaaiingen. Een groot aantal van andere 18F gelabelde radiofarmaca werden vervolgens ontwikkeld en het gebruik van nieuwe isotopen groeide snel. De meest gebruikte zijn, behalve fluor-18, koolstof-11 (11C), stikstof-13 (13N) en zuurstof-15 (15O). De zoektocht naar nieuwe en meer effectieve isotopen duurt nog steeds voort. PET maakt gebruik van korter levende radio-isotopen dan de klassieke radio-isotopen. Ze worden allemaal gemaakt met behulp van een cyclotron in de directe nabijheid van het medisch behandelcentrum. Door de opkomst van PET is het aantal cyclotrons in de afgelopen twee decennia flink toegenomen.

Sommige cyclotrons worden gebruikt voor de productie van slechts één isotoop, zoals fluor-18 of palladium-103, dat wordt toegepast in brachytherapie voor inwendige bestraling van tumoren. De groeiende vraag naar PET-scans, vaak in combinatie met CT-scans, zou voor beleidsmakers een reden te meer moeten zijn om een duidelijke keuze te maken voor isotoopenproductie met cyclotrons.

Alternatief voor Pallas

De roep om weer terug te keren naar isotoopenproductie met deeltjesversnellers is door beleidsmakers in de afgelopen decennia voortdurend in de wind geslagen. Vaak met de reden dat reactorisotopen onmisbaar zouden zijn en niet met deeltjesversnellers gemaakt zouden kunnen worden. Daarvoor bestaat echter geen enkel bewijs. De meeste reactorisotopen kunnen ook geproduceerd worden met deeltjesversnellers. En zelfs als de radio-isotopen niet met een deeltjesversneller zijn te maken, zijn er altijd geschikte alternatieve radio-isotopen die wel met een deeltjesversneller te maken zijn of zijn andere behandelmethodes beschikbaar die een vergelijkbaar resultaat opleveren als de behandeling met gebruik van reactorisotopen.

De omschakeling van isotoopenproductie van kernreactor naar deeltjesversneller kan binnen enkele jaren worden gerealiseerd. Ook voor technetium-99m dat voor meer dan 80% de totale markt van medische radio-isotopen dekt.⁶ Canadese experts verwachten bijvoorbeeld dat molybdeen-99 (technetium-99m) binnen een paar jaar in net zulke grote hoeveelheden kunnen worden geproduceerd door deeltjesversnellers als nu met kernreactoren. Het Canadees bedrijf Advanced Cyclotron Systems Inc. (ACSI) verklaart zelfs dat het nu al (september 2009) een cyclotron kan leveren dat molybdeen-99 kan produceren. In samenwerking met andere deelnemende organisaties aan dit project bestaat het voornemen om in Canada een netwerk van deze cyclotrons aan te leggen. Het bedrijf verwacht dat al binnen 15-16 maanden met het leveren van technetium-99m en andere radio-isotopen kan worden begonnen. En dat binnen 2 tot 3 jaar - door op acht strategische locaties in Canada technetiumproducerende centra in te richten - Canada kan voldoen aan de totale Canadese behoefte.⁷ Maar door het uitblijven van investeringen – doordat beleidsmakers uit een soort automatisme kiezen voor kernreactoren – is deze veilige en goedkopere productiewijze tot op heden nooit tot ontwikkeling gekomen.

In de startnotitie van de Pallas-reactor wordt een reeks radio-isotopen genoemd die door deze onderzoeksreactor moet gaan worden geproduceerd. Het gaat om vijf isotopen die ontstaan als splijtingsproduct van uranium: jodium-131, molybdeen-99 (/technetium-99m), strontium-89 en xenon-133 en yttrium-90; en een aantal isotopen die ontstaan na activering met neutronen: iridium-192, samarium-153, rhenium-186, jodium-125, erbium-169, lutetium-177, en holmium-166.⁸

De *Nuclear Research Group* (NRG), de beheerder van de HFR en de toekomstige Pallas-reactor, stelt dat al deze radio-isotopen alleen met een kernreactor kunnen worden gemaakt. Maar zoals hierboven is uitgelegd kunnen al deze isotopen of vergelijkbare radio-isotopen ook met deeltjesversnellers worden gemaakt. Er zijn zelfs cyclotronisotopen die bij behandelmethodes beter presteren dan reactorisotopen. Dat geldt bijvoorbeeld voor jodium-131, dat overigens ook met een cyclotron kan worden gemaakt. Jodium-123, een cyclotronisotoop, wordt bij veel behandelingen (bijv. diagnose schildklierfunctie) steeds vaker gebruikt als alternatief voor jodium-131.⁹ Het enige gebruik waarbij jodium-131 cruciaal leek is bij de behandeling voor levermetastases van neuroendocrine tumoren. Maar zelfs voor die aandoening zijn alternatieve therapieën met vergelijkbare resultaten beschikbaar. Bijvoorbeeld de Peptide Receptor Radionuclide Therapie (PRRT) dat ook gebruik maakt van radio-isotopen die met deeltjesversnellers gemaakt kunnen worden.¹⁰

Foute keuzes

Als er in een eerder stadium was gekozen voor het bouwen aan een infrastructuur die gebaseerd is op isotopenproductie met deeltjesversnellers dan waren kernreactoren inmiddels geheel overbodig geworden voor de productie van medische radio-isotopen en hadden de recente problemen bij de aanvoer van radio-isotopen – die in de nabije toekomst ongetwijfeld weer zullen optreden - zich nooit voorgedaan. Dan zou het overgrote deel van de wereldwijde productie niet afhankelijk zijn geweest van vijf gammele onderzoeksreactoren en maar een paar spelers op deze gemonopoliseerde markt.

Er zijn, kortom, belangrijke en voor de hand liggende redenen om te kiezen voor deeltjesversnellers als een veilig alternatief voor de Pallas-reactor. De problemen met de aanvoer van radio-isotopen in het afgelopen decennium en in de komende jaren hebben alles te maken met het maken van verkeerde politieke keuzes. Een stabiele aanvoer van medische radio-isotopen voor diagnostische behandelingen en therapieën kan alleen worden gewaarborgd met deeltjesversnellers. Het decentraliseert de isotopenproductie. Medische behandelaars hoeven niet langer afhankelijk te zijn van een paar producenten, maar zijn verzekerd van een permanente aanvoer van radio-isotopen voor diagnostische en therapeutische behandelingen. De hoeveelheid radioactief afval die geproduceerd wordt door een deeltjesversneller is veel minder dan bij een kernreactor en het bevat veel korter levende radioactieve stoffen. Bovendien zijn er geen risico's op kernongevallen of op verspreiding van materiaal dat gebruikt kan worden voor de fabricage van kernwapens. De prijzen van cyclotrons die in Canada worden gebouwd variëren van 2,5 tot 6 miljoen Amerikaanse dollar. Afhankelijk van de isotopenproductie zijn ze binnen enkele maanden tot een paar jaar leverbaar.¹¹

Het feit dat de Pallas niet nodig is voor de productie van medische isotopen, doet al vermoeden dat er andere belangen zijn. In eerste instantie zijn dat de commerciële belangen van Covidien (één van de twee – gesubsidieerde – monopolisten op de wereldwijde reactorisotopenmarkt) en NRG, dat graag een belangrijke speler wil zijn op kernenergie consultancy en onderzoeksgebied. Daarnaast is het voor het imago van kernenergie belangrijk dat de koppeling met de productie van medische isotopen in het publieke debat en de perceptie gehandhaafd blijft.

Het vereist nu eenmaal meer moed en visie om een beleid te veranderen dan gewoon maar in dezelfde (foute) richting door te blijven banjeren. Men vindt dan echter wel de bestaande belangen op haar weg.

Bronnen

Radioisotopes in Medicine, World Nuclear Association, October 2009

<http://www.world-nuclear.org/info/inf55.html>

noten

1 Nuclear medicines and radioisotopes, ANSTO, 2009

2 Schriftelijke vraag nr. 4-5312 van Martine Taelman (Open Vld) d.d. 7 december 2009

<http://www.senate.be/www/?Mival=/Vragen/SchriftelijkeVraag&LEG=4&NR=5312&LANG=nl>

3 Putting Isotopes To Work: Liquid Scintillation Counters, 1950-1970. Hans-Jörg Rheinberger. Max Planck Institute for the History of Science. p.4

4 Orenstein, Beth W.; Caution — Lack of Imaging Isotopes May Be Hazardous to Patients. Radiology Today (Vol. 10 No. 14), 27 July 2009. p.14; <http://www.radiologytoday.net/archive/072709p14.shtml>

5 Introducing IBA - Yves Jongen Founder & CRO, 30 April 2009. p.24

erice2009.na.infn.it/TalkContributions/Iba.pdf

6 Future Alternatives to Molybdenum-99 Production for Medical Imaging. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Issue 2, 22 October 2009

www.acmts.ca/media/pdf/hta_future-alternatives-to-mo-99_es-issue-2_e.pdf

7 National Cyclotron Network to Solve Canada's Medical Isotope Crisis

<http://www.advancedcyclotron.com/news/national-cyclotron-network-solve-canadas-medical-isotope-crisis>

8 Startnotitie PALLAS, 17 november 2009; www.nrg.eu/docs/pallas/pallas_startnotitie_lr.pdf

9 Bijvoorbeeld: Mandel, SJ et al.; Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. Clin Nucl Med. 2001 Jan;26(1):6-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139058>

10 PRRT – Erasmus MC http://www.erasmusmc.nl/nucleaire_geneeskunde/1135634/1340999/

11 CBC News - FAQ: Cyclotrons - Worldwide isotope shortages have hospitals turning to decades-old technology. 12 juni 2009; <http://www.cbc.ca/technology/story/2009/06/12/cyclotrons-isotope-alternative.html>

Dit artikel is gebaseerd op het rapport: "*Isotope production without nuclear reactors.*"
Stichting Laka, januari 2010

Stichting Laka
Ketelhuisplein 43
1054 RD Amsterdam
Email: info@laka.org
Web: www.laka.org