Analyse, inform and activate

LAKA

Analyseren, informeren, en activeren

Stichting Laka: Documentatie- en onderzoekscentrum kernenergie

De Laka-bibliotheek

Dit is een pdf van één van de publicaties in de bibliotheek van Stichting Laka, het in Amsterdam gevestigde documentatie- en onderzoekscentrum kernenergie.

Laka heeft een bibliotheek met ongeveer 8000 boeken (waarvan een gedeelte dus ook als pdf), duizenden kranten- en tijdschriften-artikelen, honderden tijdschriftentitels, posters, video's en ander beeldmateriaal. Laka digitaliseert (oude) tijdschriften en boeken uit de internationale antikernenergie-beweging.

De catalogus van de Laka-bibliotheek staat op onze site. De collectie bevat een grote verzameling gedigitaliseerde tijdschriften uit de Nederlandse antikernenergie-beweging en een verzameling video's.

Laka speelt met oa. haar informatie-voorziening een belangrijke rol in de Nederlandse anti-kernenergiebeweging.

The Laka-library

This is a PDF from one of the publications from the library of the Laka Foundation; the Amsterdam-based documentation and research centre on nuclear energy.

The Laka library consists of about 8,000 books (of which a part is available as PDF), thousands of newspaper clippings, hundreds of magazines, posters, video's and other material.
Laka digitizes books and magazines from the international movement against nuclear power.

The catalogue of the Laka-library can be found at our website. The collection also contains a large number of digitized magazines from the Dutch anti-nuclear power movement and a video-section.

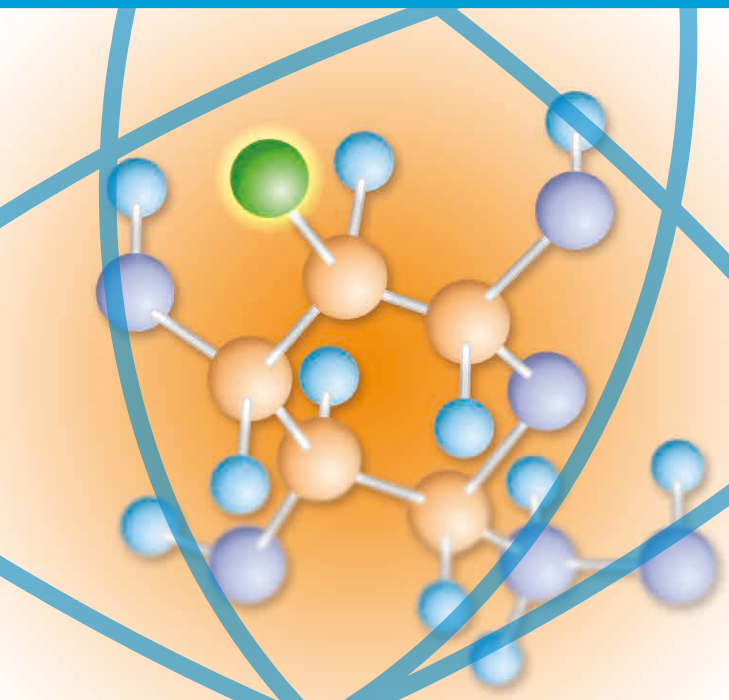
Laka plays with, amongst others things, its information services, an important role in the Dutch anti-nuclear movement.

Appreciate our work? Feel free to make a small donation. Thank you.

www.laka.org | info@laka.org | Ketelhuisplein 43, 1054 RD Amsterdam | 020-6168294

Medische isotopen

Belang voor de wereld en kansen voor Nederland



NucleairNederland

www.nucleairnederland.nl

Inhoud

1 ***Inleiding*** 3

2 ***Er komt een patiënt bij de nucleair specialist*** 5
- 2.1 Wat zijn medische isotopen 6
- 2.2 Diagnostiek 6
- 2.3 Therapie 8

3 ***Trends en ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde*** 9
- 3.1 Ontwikkelingen in diagnose 9
- 3.2 Ontwikkelingen in therapie 11

4 ***De productieketen van medische isotopen*** 12
- 4.1 Reactoren als producent van isotopen 13
- 4.2 Versnellers als producent van isotopen 15

5 ***Trends en ontwikkelingen in de productieketen*** 16
- 5.1 (Nieuwe) productieroutes voor molybdeen-99 18

6 ***De Nederlandse situatie*** 20
- 6.1 De nucleair medische infrastructuur 21

7 ***Aanbevelingen*** 24

A *Overzicht van internationale ontwikkelingen in de productieketen* 26

'Medische Isotopen, belang voor de wereld en kansen voor Nederland' is een uitgave van Nucleair Nederland, maart 2017.
Tweede druk, april 2017.

1 Inleiding

Elk jaar vinden er wereldwijd ongeveer 48 miljoen[1] onderzoeken en behandelingen plaats met medische isotopen. In meer dan 80% van de gevallen – dat zijn ongeveer 40 miljoen verrichtingen – wordt de medische isotoop technetium-99m gebruikt. Dit is een radioactieve stof die wereldwijd op grote schaal in een handjevol nucleaire reactoren wordt gemaakt. De overige isotopen zijn grofweg te verdelen in twee even grote groepen. Er is fluor-18 dat in kleine hoeveelheden in of nabij ziekenhuizen met versnellers wordt gemaakt (4,2 miljoen verrichtingen) en er is een verzamelgroep waar allerlei overige medische isotopen onder vallen (3,8 miljoen verrichtingen).

Lange tijd was het voor patiënten en nucleair geneeskundigen niet erg relevant om te weten waar medische isotopen vandaan kwamen. Ze waren immers altijd beschikbaar. Grote verstoringen in de toelevering door onverwachte productiebeperkingen in enkele grote reactoren hebben dit beeld tussen 2008-2010 echter volledig op zijn kop gezet. In korte tijd werd de markt met al zijn complexe schakels onderwerp van discussie.

Naast een breed gedeelde visie dat (nieuwe) medische isotopen niet weg te denken zijn uit de moderne gezondheidszorg en dat continue beschikbaarheid essentieel is, zijn er ook veel tegengestelde geluiden. Dit heeft te maken met het 'veelkleurige' landschap dat schuilgaat achter de noemer medische isotopen. Er spelen (politieke) belangen op internationale, nationale en lokale schaal. Er zijn publieke, semi-commerciële en commerciële partijen afhankelijk van elkaar in één productieketen. Er komen beroepsdisciplines bij elkaar die doorgaans weinig met elkaar van doen hebben. Het is een nucleaire activiteit, waar strenge wet- en regelgeving geldt en waar het publieke belang een grote rol speelt. Ten slotte gaat het om een product met een medische toepassing, wat eveneens een grote hoeveelheid wet- en regelgeving met zich meebrengt.

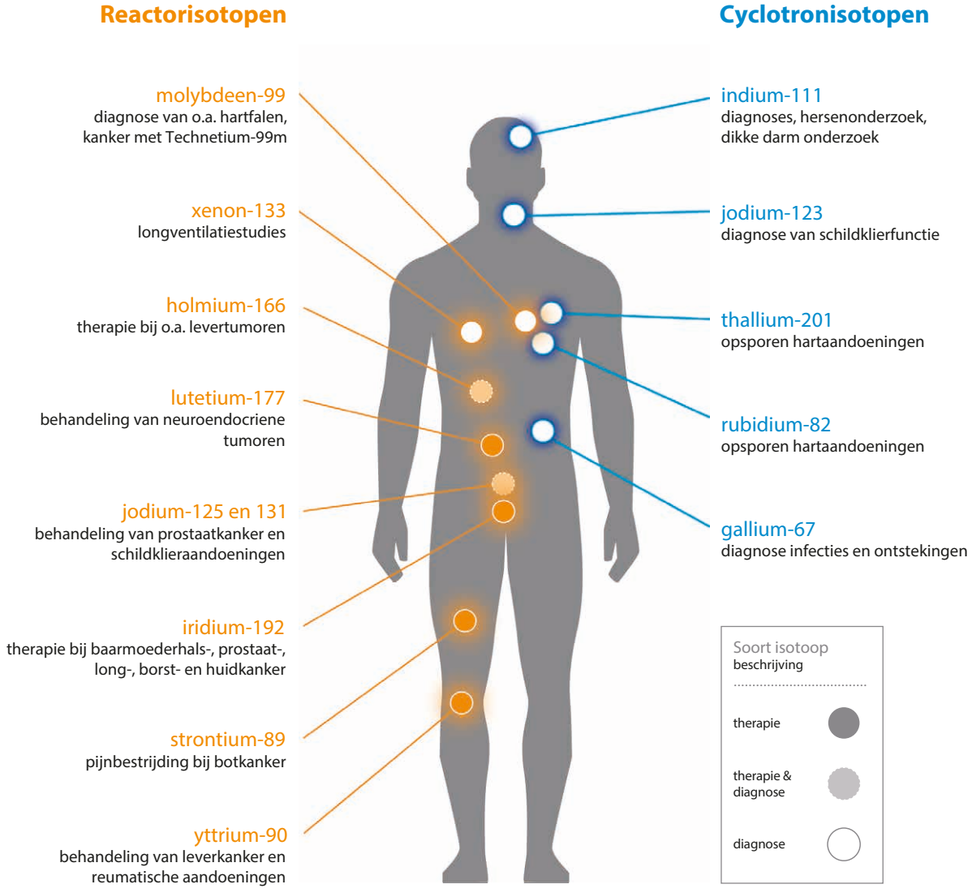
Met al deze elementen heeft Nederland, als grootste producent van medische isotopen in de wereld, in zijn volle omvang te maken. Dit document is er op gericht de lezer beter bekend te maken met het onderwerp, hem of haar de samenhang in de keten te tonen en in te gaan op de afhankelijkheid en kwetsbaarheid van miljoenen patiënten in dit geheel. Tevens wordt een analyse gegeven van de toekomstige ontwikkelingen en de talrijke mogelijkheden die Nederland binnen de landsgrenzen heeft om haar rol als koploper te bestendigen en uit te breiden.

Het verhaal begint in het ziekenhuis bij een hypothetische patiënt die lijdt aan een van de meest voorkomende ziekten. In maar liefst vier van de vijf gevallen ligt een doorverwijzing naar de afdeling nucleaire geneeskunde voor de hand. Wat hier gebeurt en welke instrumenten en producten de nucleair geneeskundige tot zijn beschikking heeft, komen in hoofdstuk 2 aan de orde. Hoofdstuk 3 richt zich op de trends en ontwikkelingen die ervoor zorgen dat de patiënt in de toekomst nog beter geholpen kan worden.

In hoofdstuk 4 wordt het ziekenhuis verlaten om een kijkje te nemen in alle stappen die voorafgaan aan de behandeling van de patiënt. Dit onderdeel bestaat uit een uitleg bij de verschillende stappen in de productieketen voor medische isotopen en hun onderlinge verbondenheid. Hoofdstuk 5 is net als hoofdstuk 3 gericht op de toekomst. Deze keer gaat het om scenario's voor de diverse partijen in de keten. Welke (alternatieve) productieroutes zullen de pijlers worden voor de gezondheidszorg van de toekomst? In hoofdstuk 6 wordt de Nederlandse situatie belicht, opgevolgd door een slothoofdstuk (7) met een overzichtelijke reeks aanbevelingen.

[1] MEDraysintell, juni 2015

Isotopen uit Petten



2 Er komt een patiënt bij de nucleair specialist

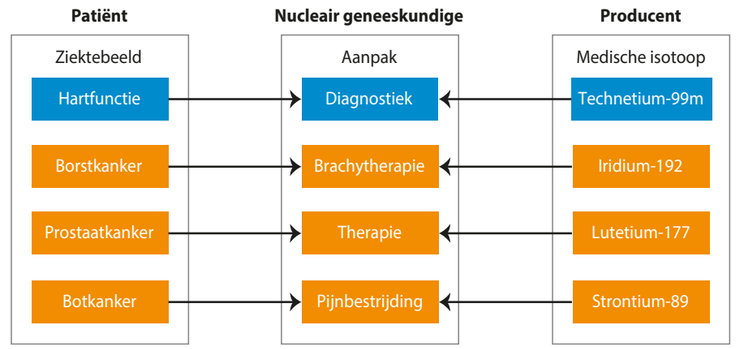
In welvarende landen overlijden de meeste mensen aan hart- en vaatziekten, kanker, diabetes, long- en luchtweg-aandoeningen en dementie. In al deze gevallen – met uitzondering van diabetes – is er grote kans dat de specialist zijn patiënt doorstuurt naar de nucleair geneeskundige. Dit gaat meestal om het maken van een scan (90% van de gevallen) maar ook steeds vaker om het in gang zetten van een (kanker)therapie of pijn-bestrijding.

De economische impact van kanker is groot en groeiend, schrijft de Wereldgezondheidsorganisatie naar aanleiding van haar 'top 10 doodsoorzaken in welvarende economieën' in 2015. In 2012 werden er wereldwijd 14 miljoen nieuwe gevallen van kanker ontdekt en stierven 8,2 miljoen mensen hieraan. In verhouding met andere oorzaken van overlijden, komt dat neer op ongeveer 1 op de 6. De totale kosten van de bestrijding van kanker liepen in 2010 op tot ongeveer 1,16 triljoen dollar[2].

Tegen deze achtergrond en met de prognose dat het aantal kankergevallen de komende twintig jaar explosief zal stijgen (70%), zetten alle partijen die innovatieve nucleaire geneeskunde mogelijk maken alles op alles om met goede oplossingen voor de patiënt te komen.

Ziektebeeld, aanpak, isotoop

De arts stelt een behandelplan (diagnose, behandeling, nazorg) op voor de patiënt. Bij bepaalde ziektebeelden wordt hiervoor een nucleair geneeskundige aanpak gekozen. Hieruit volgt het gebruik van medische isotopen. De inzet van medische isotopen in de bestrijding van kanker is uitermate breed. Afhankelijk van het type kanker en het stadium waarin de ziekte zich bevindt, vindt diagnose met medische isotopen plaats, al dan niet gevolgd door radiotherapie (externe bestraling), brachytherapie (bestraling van binnenuit) en palliatieve therapie (pijnbestrijding). In de onder-staande figuur is een aantal voorbeelden van ziektebeelden gegeven met daarnaast de geneeskundige aanpak en de medische isotoop.



[2] http://www.who.int/features/factfiles/cancer/en/ (fact 8)

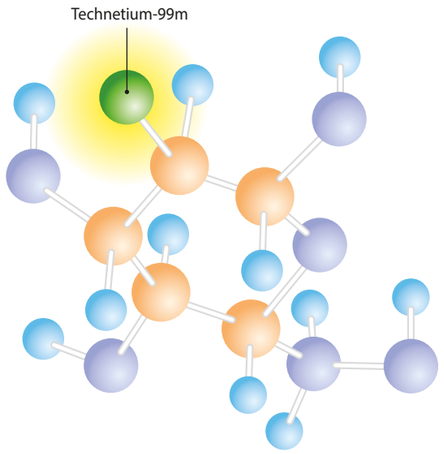
2.1 Wat zijn medische isotopen

Nucleair geneeskundigen gebruiken radioactief materiaal om te vast te stellen of organen goed functioneren en om in een vroeg stadium kankergezwellen op te sporen (diagnostiek). Daarnaast worden zogeheten therapeutische isotopen gebruikt voor behandeling van patiënten. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op isotopen voor diagnostiek en isotopen voor therapie.

De radioactieve stoffen die worden gebruikt bij diagnose en therapie worden medische (radio) isotopen genoemd. Om ervoor te zorgen dat ze bij het juiste orgaan terechtkomen, is de isotoop aan een niet radioactieve stof gekoppeld. Door deze combinatie aan een patiënt toe te dienen is met een speciale camera een 'spoor' van straling te traceren, waaruit de nucleair specialist bijvoorbeeld kan opmaken hoe een orgaan functioneert of waar een kankergezwel actief is.

Tracer en radiofarmacon

Door de juiste isotoop (of radionuclide) te combineren met een speciaal ontwikkeld eiwit (de speurstof of tracer) is het mogelijk om een specifiek ziekteproces in kaart te brengen. De combinatie wordt ook wel het radiofarmacon genoemd. Het radiofarmacon wordt per onderzoek of therapie zó gekozen dat deze exact de juiste specifieke biologische- en stralingseigenschappen heeft.



2.2 Diagnostiek

Wie als patiënt te maken krijgt met medische isotopen voor diagnostische doeleinden, is meestal ingepland voor een nucleaire scan. Hieronder vallen allerlei beeldvormende technieken die gebruik maken van radioactiviteit. Deze scans zijn vooral geschikt om beweging en verandering in beeld te brengen, zoals de bloedstroom door het hart of de stofwisseling in een orgaan.

Bij het ondergaan van een scan krijgt de patiënt een zeer kleine hoeveelheid licht radioactieve vloeistof ingespoten. Hierna moet de patiënt enkele minuten tot enkele dagen wachten, afhankelijk van het onderzoek. Nadat de vloeistof zich via de bloedbaan in het lichaam heeft verdeeld, wordt de scan gemaakt. Dit levert een plaatje op waarin de radioactieve gebieden zichtbaar zijn. Door de straling te detecteren kan bepaald worden of er iets abnormaals aan de hand is.

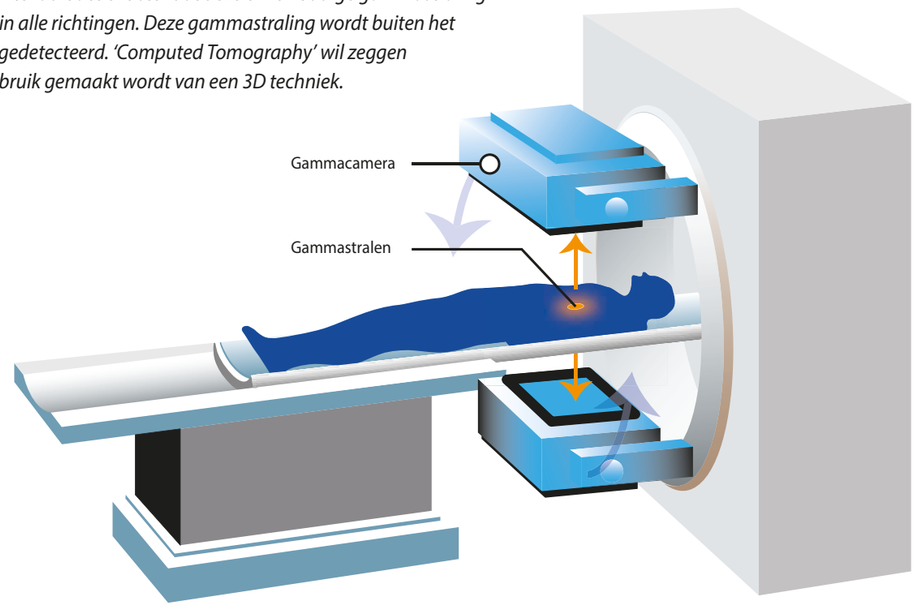
De nucleair specialist heeft verschillende soorten camera's tot zijn beschikking. Het kan zijn dat het bed en de camera stilstaan tijdens het maken van de plaatjes, het kan zijn dat het bed langzaam onder de camera doorschuift of dat er een camera in een cirkel rond het bed draait. Het is zo mogelijk om allerlei opnamen te maken om zeer precies in beeld te krijgen wat de patiënt mankeert.

In de moderne nucleaire geneeskunde zijn twee beeldvormingstechnieken leidend: PET en SPECT. Beide maken gebruik van de gammastraling die de isotoop afgeeft om een serie plaatjes te maken van de radioactiviteitsverdeling in het lichaam. Gammastraling is één type van onzichtbare elektromagnetische straling die een radio-isotoop kan afgeven.

PET- en SPECT-scans leveren globale beelden op die enkel door een gespecialiseerde arts goed te interpreteren zijn. Echter, door ze met andere technieken (zoals 'Computed Tomography' ook wel CT of 'Magnetic Resonance Imaging' oftewel MRI) te combineren, is men steeds beter in staat zeer precies en tot diep in het lichaam bepaalde functies in beeld te brengen.

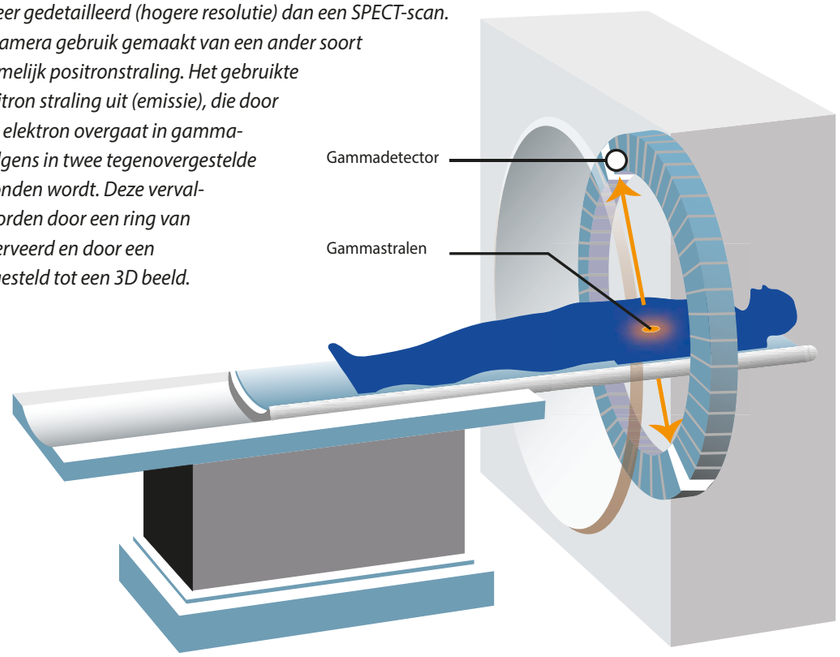
SPECT - 'Single Photon Emission Computed Tomography'

Een SPECT scan wordt het meest gebruikt. 'Single Photon Emission' zegt over de gebruikte radioactieve stof dat deze enkelvoudige gammastraling uitzendt in alle richtingen. Deze gammastraling wordt buiten het lichaam gedetecteerd. 'Computed Tomography' wil zeggen dat er gebruik gemaakt wordt van een 3D techniek.



PET – 'Positron Emission Tomography'

Een PET-scan is meer gedetailleerd (hogere resolutie) dan een SPECT-scan. Er wordt bij deze camera gebruik gemaakt van een ander soort radioactiviteit, namelijk positronstraling. Het gebruikte isotoop zendt positron straling uit (emissie), die door interactie met een elektron overgaat in gammastraling, die vervolgens in twee tegenovergestelde richtingen uitgezonden wordt. Deze vervalgebeurtenissen worden door een ring van detectoren geobserveerd en door een computer samengesteld tot een 3D beeld.



Met name voor diagnostiek in de oncologie, cardiologie en neurologie zijn medische isotopen van groot belang. Naar schatting gebruiken meer dan 10.000 ziekenhuizen wereldwijd isotopen voor diagnose. De bekendste isotoop voor diagnostische doeleinden is technetium-99m. Deze isotoop wordt jaarlijks toegepast in meer dan 40 miljoen diagnostische onderzoeken wereldwijd, waarvan de helft in Noord-Amerika en ongeveer 7 miljoen in Europa. In Nederland vinden er jaarlijks ongeveer 250.000 verrichtingen met technetium-99m plaats.

Voor SPECT scans wordt in verreweg de meeste gevallen gebruik gemaakt van technetium-99m. Dit werkpaard van de diagnostiek heeft vele voordelen ten opzichte van andere isotopen (zie 4.1 molybdeen-99/ technetium-99m). PET-scans maken veelal gebruik van fluor-18, wat in cyclotrons gemaakt wordt. PET-isotopen hebben een (zeer) korte halfwaardetijd. Ze worden daarom kort voor de toepassing geproduceerd in een cyclotron in of nabij een gespecialiseerd ziekenhuis. Met fluor-18 wordt het radiofarmacon FDG (18F-fluordesoxyglucose) gemaakt, waarmee de glucose-consumptie in het lichaam zichtbaar gemaakt kan worden. Dit is belangrijk voor het traceren van gezwellen. Andere geschikte PET-isotopen zijn koolstof-11, zuurstof-15 en stikstof-13.

2.3 Therapie

Therapie door straling is onder te verdelen in radiotherapie, nucleair geneeskundige therapie (waaronder brachytherapie) en palliatieve therapie. Radiotherapie werkt met externe stralingsbronnen, bij een nucleair geneeskundige therapie krijgen patiënten een medisch isotoop toegediend. In beide gevallen is de behandeling er op gericht specifiek weefsel te vernietigen. Bij palliatieve therapie gaat het om pijnbestrijding. Patiënten krijgen een medische isotoop toegediend die het ziekteproces remt, waardoor pijn vermindert en de kwaliteit van leven verbetert. Brachytherapie is een specifieke manier van toedienen van de radio-isotoop, waarbij de isotoop via een katheter of naald wordt aangebracht op de plaats van de aandoening en daar gedurende korte of langere tijd straling blijft afgeven aan het zieke weefsel.

Door de juiste medische isotoop aan een geschikte tracer te koppelen, is de nucleair geneeskundige in staat om de medische isotopen op de juiste plek in het lichaam te laten bezorgen en zo de schade aan gezonde cellen sterk te beperken, terwijl de zieke cellen effectief worden gedood. De toegepaste stralingsdosering is bij therapie veel hoger dan bij de diagnostiek. De patiënt wordt zelfs tijdelijk als radioactief beschouwd.

De meest gangbare therapieën in Nederland zijn:

- jodium-131 bij schildklieraandoeningen, waarbij de patiënt een capsule met het radioactief jodium krijgt toegediend. Het jodium verzamelt zich in de schildklier, waar het zijn straling afgeeft (therapie).
- iridium-192 voor de behandeling van bijvoorbeeld borstkanker en prostaatkanker (brachytherapie).
- radium-223, (Xofigo®) voor de behandeling van botmetastasen van prostaatkanker.
- lutetium-177, voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren en op experimentele basis voor de behandeling van prostaatkanker (nucleaire geneeskundige therapie).
- strontium-89, rhenium-186 of samarium-153 ten behoeve van pijnbestrijding bij gemetastaseerde botkanker (nucleair geneeskundige therapie).
- yttrium-90 voor behandeling van leverkanker (radio-embolisatie) en bepaalde reumatische aandoeningen.
- holmium-166 voor de behandeling van leverkanker (radio-embolisatie).

Therapeutische toepassingen winnen snel aan belang en zijn in vergelijking met de diagnostische toepassingen vooral van kwalitatief belang. Zo levert een behandeling met lutetium-177 voor een patiënt met neuro-endocrine tumoren – een zeldzame en zeer kwaadaardige vorm van kanker – een gemiddelde levensduurverlenging van maar liefst 4 jaar op, met een relatief goede kwaliteit van leven[3]. Deze behandeling is in Nederland ontwikkeld, en wordt inmiddels wereldwijd met veel succes toegepast. Het is de verwachting dat het aantal patiënten dat met lutetium-177 kan worden behandeld fors zal toenemen.

[3] Erasmus MC, http://www.net-kanker.nl/

3 Trends en ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde

Wie de ontwikkelingen in de toepassing van medische isotopen van een afstand bekijkt, ziet grofweg drie trends: Vanaf de jaren 1960 tot 2015 draaide het in de nucleaire geneeskunde vooral om diagnostiek. De ontwikkeling van diverse zogenaamde 'cold kits' (tracers), verbeteringen in beeldtechnologie en de beschikbaarheid van camera's zijn in die jaren de drijvende factoren. De nadruk lag in deze tijd minder op therapie met isotopen, al kwamen de eerste ontwikkelingen toen wel al op gang.

In aanloop naar 2015 ontstonden de eerste therapeutische producten onder merknaam, zoals Xofigo® en Zevalin®. Het succes van deze producten betekende een impuls in de ontwikkeling van andere radiotherapeutische producten. Omdat het op de markt zetten van dit soort nieuwe producten tijd vergt, is de verwachting dat er de komende tien jaar veel nieuwe merken beschikbaar komen voor patiënten.

Veelbelovend zijn de nieuwe therapeutische producten die gebaseerd zijn op lutetium-177. Zij geven een concrete invulling aan de veelgenoemde trend van 'personalised medicine', wat zoveel betekent als op maat gemaakte therapie voor de patiënt. Hierdoor kan overbodige en niet effectieve therapie vermeden worden, wat weer een kostenvermindering in de zorg kan betekenen bij gelijkblijvende kwaliteit van leven.

De derde trend heeft te maken met de zogenaamde alfastralers, dit zijn isotopen die alfadeeltjes uitzenden. Met deze medische isotopen kunnen in de toekomst nog beter kleinere 'doelen' gevonden worden, waardoor het mogelijk is zogenaamde micrometastasen te behandelen. Alfastralers zijn erg effectief in de vernietiging van tumorcellen. Verschillende universiteiten en bedrijven werken aan de ontwikkeling hiervan.

3.1 Ontwikkelingen in diagnose

Hoewel de meest in het oog springende ontdekkingen nu in het domein van de nucleair geneeskundige therapie worden gedaan, staan de ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek ook niet stil. Nog steeds worden er enorme stappen gezet in de ontwikkeling van nieuwe tracers en verdere verbeteringen van camera- en beeldtechnieken. Dit alles met het oog op het verhogen van de effectiviteit van behandelingen.

Bij diagnose zijn de kosten voor gebruik en aanschaf van de SPECT of PET camera's ook zeer bepalend. Een PET camera is veel duurder in gebruik en aanschaf dan een SPECT camera. Echter, bij ingewikkelde onderzoeken wordt wel vaak voor deze techniek gekozen vanwege de hogere resolutie van de beelden. Ziekenhuizen werken bij aanschaf en inzet van de PET-techniek vaak samen. Op dit moment is de verhouding tussen SPECT en PET camera's in ziekenhuizen 5:1.

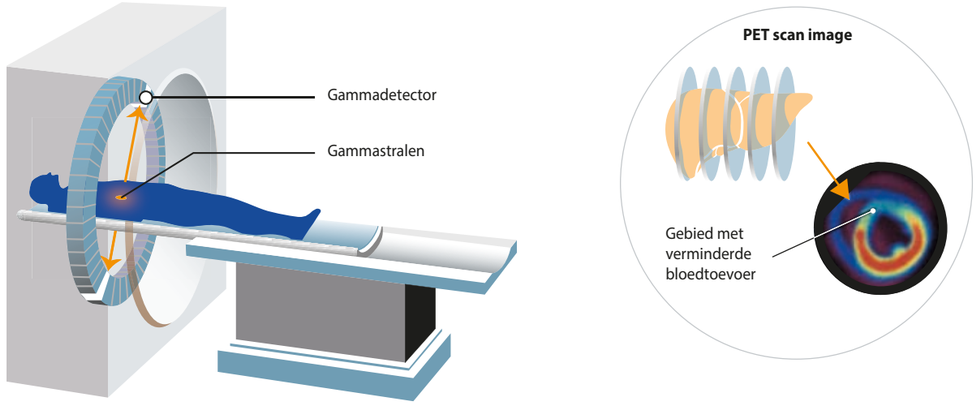
Aan de resolutie van SPECT scans wordt ook nog steeds gewerkt. Inmiddels benaderen de beelden de kwaliteit van PET. Uit onderzoek van Technopolis in 2008[4] blijkt dat de keuze voor een bepaalde beeldtechniek per medische specialisatie verschilt. In de oncologie wordt in sterke mate gebruik gemaakt van PET, maar in de cardiologie en voor het maken van botscans en overige orgaanscans is SPECT dominant. De verwachting is dat – ondanks de groei van het gebruik van PET camera's – fluor-18 niet de vervanger wordt van technetium-99m.

De huidige stand van techniek is dat deze apparaten worden gebruikt in combinatie met CT: SPECT-CT en PET-CT. De CT-techniek komt eigenlijk neer op gedetailleerde 3D-röntgen beeldvorming. Door de gegevens van SPECT en PET te combineren met CT kan zowel de informatie over de functie van organen als de exacte locatie in het lichaam worden gecombineerd.

[4] Technopolis-rapport 2008

Vergelijking PET en SPECT

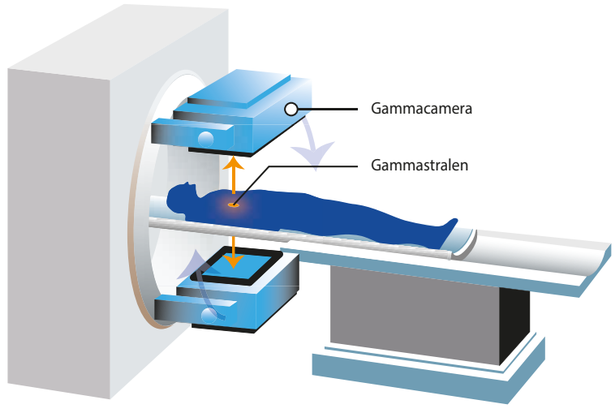
Positron Emission Tomography (PET)

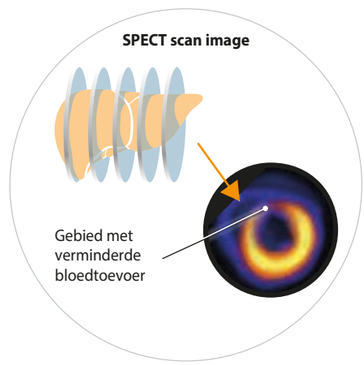


Trends in camera
- Betere beeldkwaliteit dan SPECT, maar ook duurder.
- Technologie trend beweegt richting PET/CT, maakt stapeling van meerdere afbeeldingen mogelijk.
- De wereldwijde capaciteit is ongeveer 4.900 camera's (2015) groeit naar 7.000 (2025).

Trends in isotopen
- Meest gebruikte tracer is Fludeoxyglucose (FDG), gebaseerd op F-18.
- Andere isotopen: Ga-68, Rb-82, C-11, N-13, O-15, Sr-92.
- Nieuw onderzoek levert nieuwe tracers (bijvoorbeeld voor Ga-68, Rb-82), welke bestaande vervangen.
- PET isotopen vereisen lokale productie in cyclotrons, hetgeen minder kosteneffectief is dan reactor-productie.

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)





Trends in camera
- Lagere resolutie maar ook goedkoper.
- Nieuwe SPECT-camera's hebben vergelijkbare beeldkwaliteit als PET.
- Zelfde trend als bij PET: beweegt richting hybride techniek SPECT/CT.
- De wereldwijde capaciteit is ongeveer 26.200 (2015) en groeit naar 29.000 camera's (2025).

Trends in isotopen
- Meest gebruikte isotoop is Tc-99m welke gekoppeld kan worden met verschillende tracers (beschikbaar als cold kits).
- Verschillende reactor- en cyclotron-geproduceerde isotopen kunnen worden toegepast, maar hoofdzakelijk wordt Tc-99m ingezet.
- Hernieuwde interesse vanuit medisch onderzoek leidt tot de ontwikkeling van nieuwe tracers.

Bronnen: Wikipedia, Zimmermans workshop 2016

Een recentere ontwikkeling is de combinatie van deze camera's met MRI. MRI levert gedetailleerde afbeeldingen van weefsels en organen. De combinatie van technieken zoals SPECT-MRI en PET-MRI is in opkomst.

G-SPECT

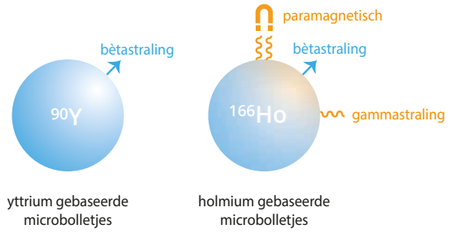
Een goed voorbeeld van een toonaangevende ontwikkeling in SPECT, is de zogenaamde G-SPECT. Dit is een nieuw type camera ontwikkeld door MILabs, een 'spin off' van het UMC Utrecht. Met 3 millimeter is de resolutie van de G-SPECT ongekend hoog (gangbare SPECT: 7-10 mm), waardoor het beeld veel scherper is. Daarnaast maakt G-SPECT voor het eerst een groot aantal snelle, dynamische processen inzichtelijk, zoals processen die samenhangen met Alzheimer of Parkinson. Een ander belangrijk voordeel is dat G-SPECT een hoge gevoeligheid heeft. Zo kan aan de patiënt een veel lagere dosis radioactieve stof worden gegeven. Bovendien is het mogelijk een bruikbare scan te verkrijgen als de patiënt in de scanner beweegt. Nu is dat nog vaak een reden waarom scans mislukken en over moeten. Daarnaast is het met de G-SPECT mogelijk om 3D-beelden om te zetten in een 4D-film. Op deze manier kan zichtbaar worden gemaakt hoe stoffen in en uit structuren gaan, wat bijvoorbeeld van belang kan zijn bij het onderzoeken van tumoren. Daarmee wordt een nieuw gebied opengelegd dat veel interessante informatie kan opleveren voor artsen en patiënten.

3.2 Ontwikkelingen in therapie

Zoals gezegd beweegt de nucleaire geneeskunde zich razendsnel op de trend van gepersonaliseerde geneeskunde. Bestaande methodieken zijn gericht op patiëntgroepen. Binnen de groepen kan steeds beter bepaald worden welke behandelingen wel of niet aanslaan: 'appropriate use'. Dit resulteert in steeds effectievere behandelingen waarbij eventuele onnodige schade (bijvoorbeeld als gevolg van bijwerkingen van medicatie of blootstelling aan straling) kan worden voorkomen. Op deze manier wordt zowel de patiëntveiligheid als de kwaliteit van leven voor de patiënten verhoogd. In de toekomst zullen de behandelingen steeds meer gericht zijn op individuen.

Holmium-166

Er is toenemende interesse voor de innovatieve behandeling met holmium-166. Het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht heeft onlangs de eerste indicatie geregistreerd voor deze innovatieve behandeling. De holmium-166 wordt geladen in microbolletjes (brachytherapie) die van binnenuit primaire levertumoren bestrijden. Het holmium-166 zendt tevens gammastraling uit waarmee diagnostische opnamen gemaakt kunnen worden.



Het ontwikkelen van nieuwe therapeutische producten en radiofarmaca vraagt tijd. Het betreft altijd een samenwerking tussen specialisten uit zeer verschillende vakgebieden en betrokkenheid van wetenschappers. Naast de radiochemici spelen biochemici, farmaceuten en organisch chemici een belangrijke rol. Voor de productie van nieuwe radiofarmaca zijn verder nog nucleaire fysici en diverse ingenieursdisciplines nodig. De productie van radiofarmaca stelt ten slotte zeer hoge eisen aan de infrastructuur van de betrokken partijen.

De combinatie van therapie en diagnostiek, de zogenaamde 'theranostics', is een opkomende toepassing van medische isotopen met veel perspectief. Het radiofarmacon zoekt de tumor en wanneer er sprake is van een goede opname, wordt hetzelfde molecuul gelabeld met een therapeutische stof (een alfa- of bètastraler). Het molecuul garandeert eenzelfde opnamepatroon bij de diagnostische als bij de therapeutische toepassing. De behandeling kan zo worden gestuurd en aangepast voor maximale effectiviteit en zo gering mogelijke bijwerkingen. Voorbeelden hiervan zijn diagnostiek en therapie met het molecuul PSMA. Dankzij het diagnostische gallium-67 is bekend waar de stof in het lichaam naartoe gaat. Ditzelfde PSMA gekoppeld aan lutetium-177 bestraalt vervolgens alleen die plaatsen die op de scan zichtbaar zijn. Door de combinatie therapie en diagnostiek gaan nucleaire medicijnen een nog grotere bijdrage leveren aan de gepersonaliseerde geneeskunde.

4 De productieketen van medische isotopen

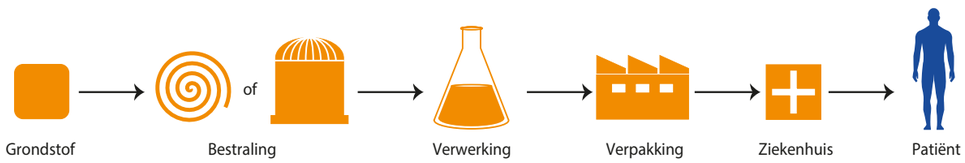
Er bestaan verschillende manieren om medische isotopen te produceren. Isotopen kunnen gemaakt worden met reactoren en met versnellers (zoals cyclotrons). Beide productiemethodes verschillen behoorlijk van elkaar. Kort gezegd: niet elke isotoop kan gemaakt met een reactor en niet elke isotoop kan gemaakt worden met een versneller. Zo kunnen er tot op heden nauwelijks therapeutische isotopen worden gemaakt met versnellers. De twee productiemethodes vullen elkaar dus aan en kunnen elkaar nadrukkelijk niet vervangen.

Naast de bovengenoemde twee manieren, wordt er internationaal ook nog specifiek gekeken naar 'nieuwe' technologieën voor de productie van het veelgebruikte molybdeen-99/technetium-99m. Het project 'Lighthouse' van ASML is hier een voorbeeld van. In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de huidige en op nieuwe productiemethodes.

Het bestralen van de grondstoffen (hetzij in een reactor, hetzij in een versneller) is slechts een klein deel van het productieproces van medische isotopen. Na de bestraling volgt namelijk een reeks zuiverings- en processtappen in diverse laboratoria. De mate waarin reactoren een rol kunnen spelen in de productie van medische isotopen hangt daarom sterk af van de nabijheid van partijen die de bestraalde materialen snel klaar kunnen maken en vervoeren naar de ziekenhuizen. Een uitgekiende logistiek is van groot belang in verband met de korte levensduur van de isotopen (zie kader op pagina 13 over halfwaardetijd en logistiek).

De verschillende stappen in de keten zijn essentieel en moeten met de grootst mogelijke nauwkeurigheid uitgevoerd worden. Zou er bijvoorbeeld na de zuivering een spoortje van een ongewenst isotoop achterblijven in het uiteindelijke product, dan zou dat een te hoge stralingsdosis kunnen betekenen voor de patiënt, of bijvoorbeeld een verslechterde beeldvorming.

Productieketen isotopen

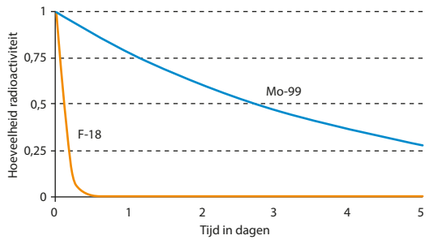


Halfwaardetijd en logistiek

Medische isotopen zijn radioactief. De hoeveelheid radioactiviteit vermindert door het zogenoemde radioactieve verval. Dit betekent dat het product met de tijd in 'kracht' (=radioactiviteit) vermindert. Dit wordt aangegeven met de term halfwaardetijd.

De halfwaardetijd is de tijd waarmee de hoeveelheid radioactiviteit halveert. Voor veel medische isotopen is deze halfwaardetijd in de ordegrootte van enkele uren tot enkele dagen. Omdat de hoeveelheid product dus snel in tijd afneemt, is het van cruciaal belang om de toelevering goed te organiseren. Dit betekent dat het tijdstip waarop de medische isotopen in het ziekenhuis benodigd zijn tot op het uur nauwkeurig wordt teruggerekend naar het productietijdstip. Het betekent ook dat in de keten zo min mogelijk tijd verloren mag gaan.

Vergelijk het met de verkoop van vers fruit: de figuur toont het verval van radioactiviteit voor de isotopen molybdeen-99 en fluor-18. Molybdeen-99 heeft een halfwaardetijd van 66 uur, ongeveer 2,5 dag, voor fluor-18 is dit 109 minuten, een kleine 2 uur.
Om deze reden staan de productiefaciliteiten (=cyclotrons) van korter levende isotopen als fluor-18 over het algemeen dichter bij de patiënt opgesteld dan productie-faciliteiten (=reactoren) voor langer levende isotopen als molybdeen-99.



4.1 Reactoren als producent van isotopen

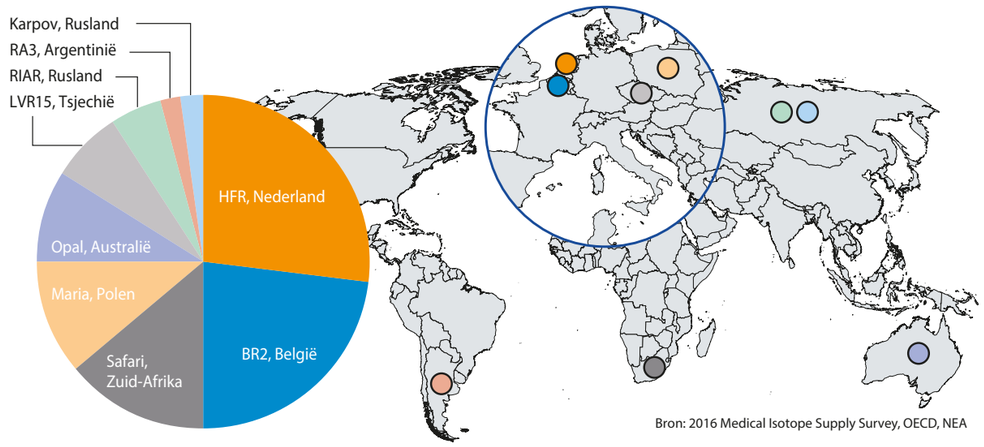
In een kernreactor ontstaan in de kern voortdurend neutronen. Neutronen zijn ongeladen kerndeeltjes die gebruikt kunnen worden om stoffen radioactief te maken. Door grondstoffen tijdelijk in de kern te plaatsen, worden ze blootgesteld aan deze neutronen en worden vervolgens isotopen gevormd. Een grote diversiteit aan medische isotopen kan via deze methode worden vervaardigd. De meest bekende isotoop uit reactoren is vandaag de dag molybdeen-99/technetium-99m.

Molybdeen-99/technetium-99m

Het veelgebruikte technetium-99m is een metastabiele radio-isotoop met een halfwaardetijd van 6 uur. Het is een vervalproduct van molybdeen-99, dat een halfwaardetijd van 66 uur heeft. In die tijd vervalt de helft van het molybdeen-99 in technetium-99m. Molybdeen-99 wordt daarmee de moederisotoop genoemd. Door de lange halfwaardetijd van molybdeen-99 kan het over een grote afstand vervoerd worden. Ook hoeft er in de praktijk maar circa één keer per week een levering plaats te vinden aan het ziekenhuis. Artsen kunnen dan op elk moment van de dag, zeven dagen per week, beschikken over het technetium-99m.

Het technetium-99m wordt in het ziekenhuis 'afgetapt' uit een generator die door de producent is beladen met de moederisotoop. De generator is een zware koker met daarin een flesje vloeistof. Bij het aftappen, ook wel elueren, vindt een chemische scheiding plaats. Het grote voordeel van generatoren is dat vanwege de langere halfwaardetijd van de moederisotoop, de generator een langere tijd gebruikt kan worden voor het aanmaken van een korter levend isotoop. Een ziekenhuis hoeft daarmee niet elke dag een nieuwe bestelling voor de korter levende isotopen te plaatsen, maar heeft een isotopenbron die langere tijd gebruikt kan worden. Voorbeelden van radionucliden generators zijn Mo-99/Tc-99m, Ge-68/Ga-68, Rb-81/Kr-81m of Rb-82/Sr-82. De generatoren worden zowel voor SPECT als PET toepassingen ingezet.

Wereldwijde reactorcapaciteit molybdeen-99



Bron: 2016 Medical Isotope Supply Survey, OECD, NEA

Huidige beschikbare reactorcapaciteit voor medische isotopen wereldwijd (OECD-NEA).
N.B.: De Russische en Argentijnse reactoren produceren uitsluitend voor lokaal gebruik.

In ruim 80% van de verrichtingen in het ziekenhuis wordt technetium-99m gebruikt. Daarnaast produceren kernreactoren een breed pallet aan andere medische isotopen die van belang zijn voor de nucleaire geneeskunde. De belangrijkste zijn lutetium-177, jodium-131 en iridium-192.

Er zijn in de wereld maar enkele (oude) reactoren die het leeuwendeel van de medische isotopenproductie verzorgen. De belangrijkste is de HFR in Petten, op de voet gevolgd door de BR2 reactor in België. Een kleiner aandeel in de wereldwijde productie hebben de Safari reactor in Zuid-Afrika en de OPAL reactor in Australië. De Maria reactor in Polen en de LVR15 in Tsjechië zijn met name belangrijk als zogenaamde reservecapaciteit en bedienen daarnaast een specifieke lokale markt.

4.2 Versnellers als producent van isotopen

In versnellers worden geladen deeltjes (protonen) in een combinatie van een magneetveld en een elektrisch veld versneld waarna ze tegen een target met de grondstof botsen. Hierbij wordt de grondstof geactiveerd, dat wil zeggen omgezet in een isotoop. De halfwaardetijden van de meeste producten uit een versneller zijn erg kort.

Vanwege het fundamenteel andere proces in een versneller, worden er met dit apparaat andere producten gemaakt dan in een reactor. Bekende isotopen die met behulp van een versneller geproduceerd worden zijn fluor-18, zuurstof-15, jodium-123 en jodium-124, koolstof-11, stikstof-13, zirconium-89, gallium-68, en rubidium-82.

In Europa worden de ontwikkelingen in Canada nauwlettend gevolgd. Met name het Verenigd Koninkrijk lijkt, bij gebleken technisch en commercieel succes in Canada, de Canadezen te willen volgen. In andere landen wordt met name door eigenaren van bestaande versnellers (die voldoende groot zijn om technetium-99m te kunnen produceren) naar de ontwikkelingen gekeken.

In Nederland staan er versnellers voor de productie van medische isotopen in Amsterdam, Eindhoven, Petten, Alkmaar, Groningen en Rotterdam. Het is nog onbekend of deze geschikt gemaakt kunnen worden voor de lokale productie van technetium-99m.

Canada

De Canadese overheid heeft als alternatief voor de bouw van een nieuwe multi-purpose onderzoeksreactor gekozen voor de optie om in 2009 CAD 35 miljoen vrij te maken voor het 'Non-reactor-based Isotope Supply Contribution Program' (NISP), in 2011 gevolgd door CAD 25 miljoen voor onderzoek binnen het zogenaamde 'Isotope Technology Acceleration Program' (ITAP). De ontwikkelingen binnen deze programma's in Canada concentreren zich op productie van technetium-99m door cyclotrons. Recente wetenschappelijke publicaties en publieke rapportages over de voortgang laten zien dat er nog steeds wordt gewerkt aan deze oplossingsrichting voor Canada[5]. Er is, ondanks de vele investeringen, nog geen goedgekeurde en gecertificeerde producent die gebruik maakt van cyclotrons voor de productie van technetium-99m[6]. Omdat de nieuwe productiewijze leidt tot een nieuw farmaceutisch product moet het gehele proces voor de registratie van nieuwe farmaceutische producten worden doorlopen. Er wordt gerapporteerd dat er intussen wordt gewerkt aan deze toelatingseisen.

[5] Zie o.a. de TRIUMF presentatie tijdens de 2016 Mo99 Topical Meeting in St Louis, http://mo99.ne.anl.gov/2016/pdfs/presentations/S7P3_Presentation_Buckley.pdf
[6] Dit in tegenstelling tot wat LAKA beweert in http://www.laka.org/nieuws/2017/pallas-tussen-krimpende-vraag-en-groeiende-capaciteit-6336

5 Trends en ontwikkelingen in de productieketen

Medische isotopen kunnen worden geproduceerd via reactoren en versnellers. In dit hoofdstuk komt aan de orde waarom deze productieroutes complementair zijn en welke ontwikkelingen er in beide 'routes' plaatsvinden.

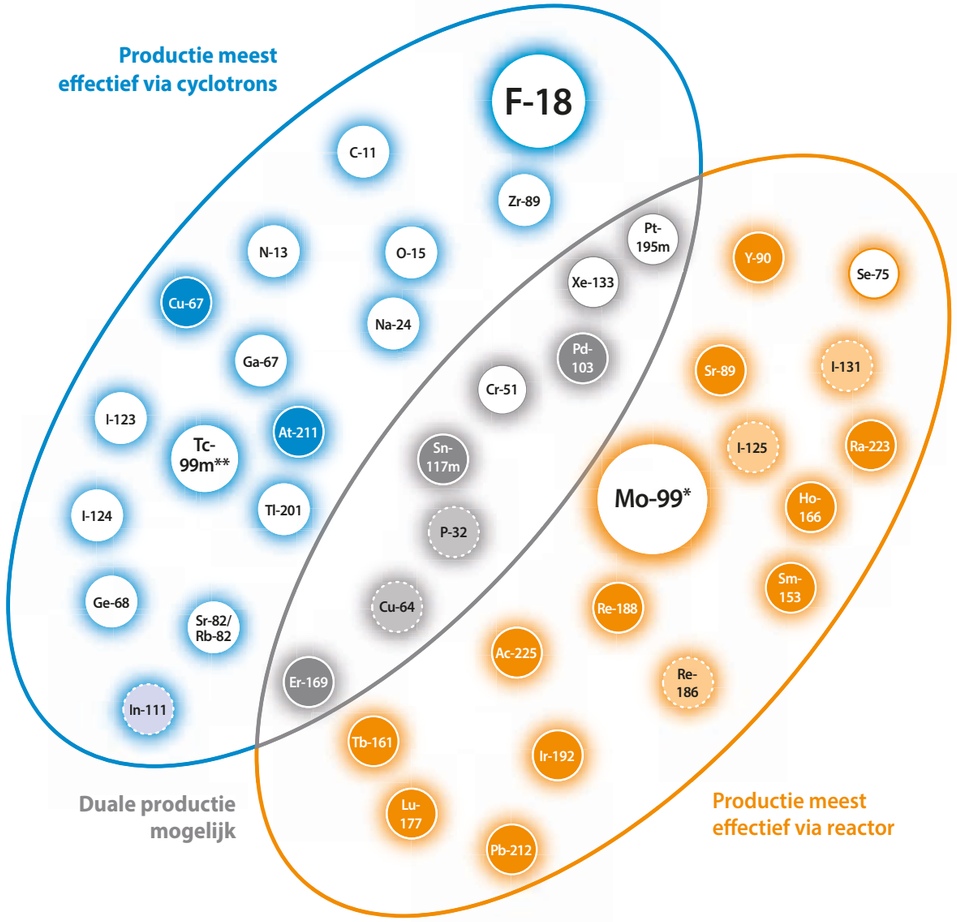
Kan elke medische isotoop die nu met een reactor wordt gemaakt ook met een versneller worden gemaakt? Het antwoord luidt: Nee, dit kan niet. Het omgekeerde geldt ook: niet elke medische isotoop die met een versneller wordt gemaakt kan met een reactor worden gemaakt. Dit heeft te maken met de eigenschappen van de grondstoffen in relatie tot de straling die een versneller of reactor voortbrengt. Dit zijn fysische eigenschappen die bepalen hoeveel radioactiviteit gemaakt kan worden met een reactor of met een versneller. Daarbij is het van belang of de medische isotoop gemaakt kan worden met de juiste kwaliteit (zuiverheid, specifieke activiteit) en de juiste hoeveelheid (radioactiviteit).

Reactoren en versnellers

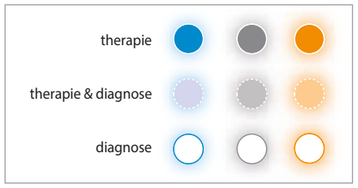
Stoffen kunnen radioactief gemaakt worden door deze bloot te stellen aan hoogenergetische deeltjes. Dat kan op veel verschillende manieren worden gedaan, maar de meest relevante routes zijn die via neutronen of via geladen deeltjes. Het splijtingsproces in de reactor brengt neutronen voort die stoffen kunnen activeren. Zo kan het niet radioactieve lutetium (Lu-176) door blootstelling aan neutronen omgezet worden naar het radioactieve Lu-177.

Geladen deeltjes, zoals positief geladen waterstofdeeltjes (protonen), kunnen met een versneller tot hoge snelheden (=hoge energie) worden versneld. Deze energie kan zo gekozen worden dat deze deeltjes stoffen radioactief maken. Er bestaan zowel ronde versnellers (cyclotrons) als rechte versnellers (LINAC, 'linear accelerator'), maar de functie is steeds het versnellen van geladen deeltjes. Het niet-radioactieve zuurstof-18 kan door blootstelling aan protonen worden omgezet naar het radioactieve fluor-18, een veelgebruikt versnellerisotoop. Het fluor-18 wordt toegepast voor diagnostiek met PET-camera's.

Het is en-en



* Verschillende productieroutes voor Mo-99 worden onderzocht.
** De directe productie van Tc-99m via versnellers wordt onderzocht.



Het 'en-en'-figuur geeft een overzicht van de meest belangrijke reactorisotopen en versnellerisotopen. De overlappende ruimte geeft aan welke isotopen zowel met reactor als met een versneller kunnen worden geproduceerd. Het belang van de inzet van reactoren voor de productie van therapeutische isotopen blijkt duidelijk uit dit overzicht.

5.1 (Nieuwe) productieroutes voor molybdeen-99

Er zijn verschillende manieren waarop molybdeen-99 geproduceerd kan worden. In het figuur zijn deze productiemethoden met de bestralingsfaciliteit (reactor of versneller) en de grondstof (uranium of molybdeen) weergegeven. Op dit moment wordt de wereldwijde molybdeen-99 vraag vrijwel volledig verkregen via de reactorroute. Hierbij wordt uranium bestraald in een kernreactor en wordt vervolgens het molybdeen-99 gewonnen uit de splijtingsproducten. Dit is het proces dat in Petten op grote schaal wordt uitgevoerd.

Een andere methode die wordt onderzocht is het gebruik van molybdeen-98 als grondstof in een nucleaire reactor. Hierbij wordt een andere kwaliteit molybdeen-99 verkregen, waarvoor een speciale nieuwe generator moet worden ingezet. Ook wordt er onderzoek gedaan naar het versplijten van uranium (in een vorm van een zout) door neutronen uit een versneller en naar de omzetting van molybdeen door een fotonenbombardement. Ook hier geldt dat een nieuwe generator nodig is vanwege de kwaliteit van het hier uit voortkomende molybdeen-99. Met een versneller kan direct technetium-99m wordt gemaakt door protonen op molybdeen te schieten.

Met name in de Verenigde Staten zijn er de afgelopen jaren diverse projecten gestart die beogen molybdeen-99 met een andere techniek te produceren. Sommige projecten zijn ook al weer gestopt, zoals het project van Babcock&Wilcox met het voormalige Covidien (nu Mallinckrodt/IBA-M) om een nieuwe type reactor te realiseren en een initiatief van GE Hitachi Nuclear Energy om molybdeen-99 in kernenergie-centrales te produceren.

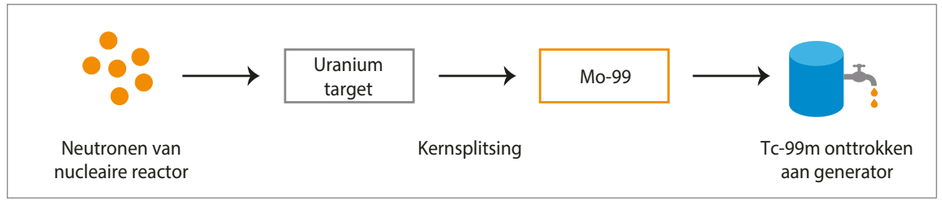
Momenteel trekken met name de initiatieven van Shine Medical, Northstar en Northwest Medical Isotopes de meeste internationale aandacht. De Amerikaanse overheid ondersteunt zowel Shine Medical als Northstar met subsidiebedragen tot $25 miljoen per project. Bij sommige projecten speelt ook de (oude) MURR-reactor een rol, die recent opnieuw een licentie voor twintig jaar heeft verkregen.

ASML Lighthouse

Een speciale toepassing van versneller is het zo-genoemde Lighthouse initiatief van ASML. Hierin wordt een speciale, intense, elektronenversneller ingezet om via een convertor zeer hoogenergetisch licht (fotonen) te maken. Dit licht wordt op verrijkt molybdeen (Mo-100) geschenen, en daar wordt dan vervolgens molybdeen-99 gevormd. Deze productie-technologie maakt geen gebruik van Uranium, maar wel van verrijkt molybdeen. Urenco Nederland heeft technologie ontwikkeld om dit verrijkte molybdeen te produceren. Het Lighthouse initiatief, dat in 2016 is uitgeroepen tot Nationaal Icoon, verkeert nog in een vroege ontwikkelingsfase.

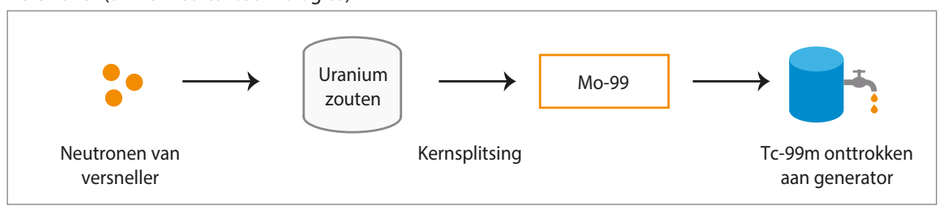
Proces

Nucleaire reactor

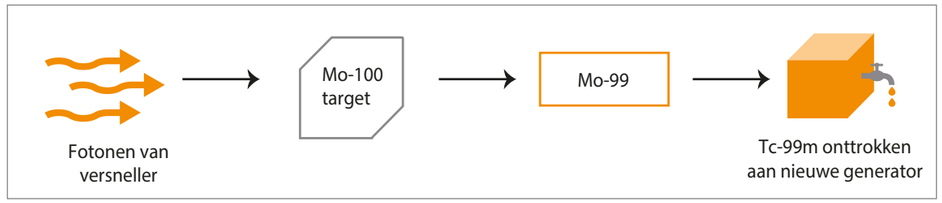


Reactor met nieuw target (Northstar)

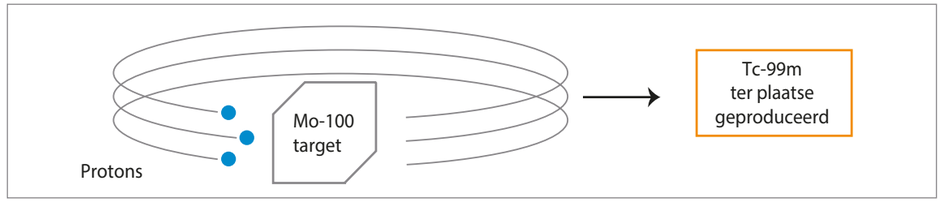
Versneller (Shine medical technologies)



Versneller (Northstar/Prairie Isotopen production enterprises)



Cyclotron (Triumf/Advanced Cyclotron Systems)



6 De Nederlandse situatie

Sinds de sluiting van de Canadese NRU-reactor is Nederland de grootste producent van medische isotopen in de wereld. Omdat technetium-99m qua marktomvang hierin de boventoon voert, zijn de verwachtingen van deze markt cruciaal. De komende twintig jaar wordt verwacht dat er een lichte groei blijft. Deze groei komt voornamelijk voort uit landen waar de nucleaire geneeskunde nog in de kinderschoenen staat. In Westerse landen groeit met name de markt van therapeutische isotopen. Zo zijn er hoge verwachtingen van lutetium-177 en holmium-166.

Op de iets langere termijn wordt er vooral gekeken naar alfastralers, waarmee inmiddels veelbelovende resultaten worden behaald in onderzoeksprojecten.

Het aantal nucleair geneeskundige verrichtingen in Nederland is in de afgelopen twintig jaar verdubbeld. Het totaal aantal verrichtingen met medische isotopen in Nederland bedraagt per jaar ongeveer 418.000. In dit aantal is zowel diagnostiek als therapie opgenomen. Dit cijfer omvat zowel reactorisotopen als versneller-isotopen.

Het aantal therapeutische behandelingen (zowel curatief als palliatief) in Nederland is relatief gering. Op basis van cijfers van het RIVM en een inventarisatie van reactorexploitant NRG (Petten) is de inschatting dat het op dit moment om ruim 4.600 behandelingen per jaar gaat. Het totaal is lastig te meten, aangezien er ook veel behandelingen plaatsvinden op experimentele basis, wat niet altijd terug te vinden is in cijfers van verzekeraars of het RIVM.

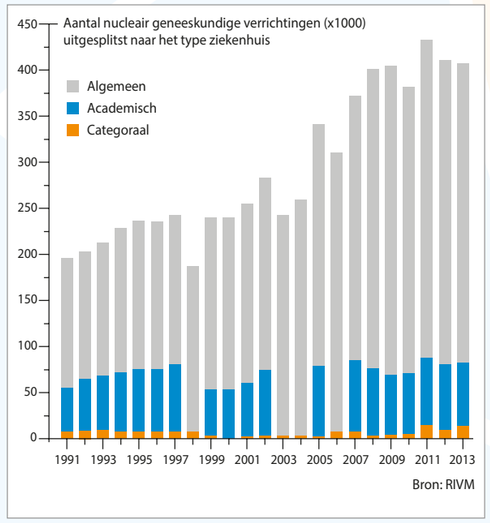
Verder is de verwachting dat het belang van PET-scans in Nederland zal toenemen ten opzichte van SPECT. Omdat SPECT goedkoper, eenvoudiger en sneller is, is de verwachting dat de verhouding tussen de beeld-modaliteiten zal stabiliseren op 60:40 of 50:50.

Wereldwijd gebruik van reactor isotopen in nucleaire geneeskunde, en verwachtte trend in de komende 20 jaar

Isotoop	Aantal verrichtingen met medische isotopen wereldwijd in 2017	Verwachte trend komende 10 jaar
Tc-99m	40 miljoen	+
I-131	1 miljoen	=
Ra-223	10.000	++
Xe-133	100.000	- -
Y-90	20.000	+
Ho-166	400	++
Lu-177	15.000	+++
Ir-192	120.000	-
Alpha stralers	2.000	+++
Sr/Re/Sm	10.000-20.000	- - -
I-125	27.000	+
Pt-195m	3	+++

Samengesteld op basis van data van OECD, IAEA, NRG en MEDraysintel (juni 2015)

Medische nucleaire verrichtingen in Nederland



Toepassing van medische isotopen voor nucleair geneeskundige verrichtingen in Nederland

Isotoop	Productie	Doel	Indicatie	Aantallen
Tc-99m	Reactor	Diagnostiek		284.000
F-18, FDG, In-111, I-123, Ga-67	Cyclotron	Diagnostiek		129.000
I-131	Reactor	Therapie	Hyperthyreoïdie	2.000
Ir-192	Reactor	Therapie	Borst/prostaat kanker	1.500
Ra-223	Reactor	Therapie	Gemetastaseerde prostaatkanker	500
Y-90	Reactor	Therapie	Leverkanker, Non Hodgkin Lymfoma	100
Lu-177	Reactor	Therapie	NE tumoren, PSMA	400
Re-186	Reactor	Pijnbestrijding	Botmetastasen	100
Sm-153	Reactor	Pijnbestrijding	Botmetastasen	30
Sr-89	Reactor	Pijnbestrijding	Botmetastasen	10

Bron: Samengesteld aan de hand van DDM2 rapport, OpenDis database, eigen informatie NRG.

Het RIVM houdt middels jaarlijkse inventarisaties bij hoeveel medische nucleaire verrichtingen er plaatsvinden. Hierbij is een groei zichtbaar in het aantal diagnostische verrichtingen.

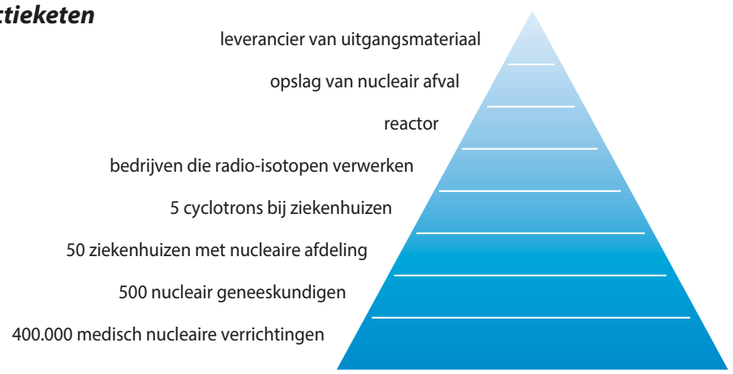
6.1 De nucleair medische infrastructuur

De Nederlandse nucleaire kennisinfrastructuur[7] omvat sterke expertise en uitgebreide toepassingen op het domein medisch, materiaalkunde, energie en omgang met nucleaire faciliteiten en materialen. Door deze uitstekende kennis en infrastructuur bezit Nederland een zeer goede internationale uitgangspositie op het gebied van medische isotopen, zowel in de productie als in de toepassing. De complete toeleveringsketen voor maken, verwerken en leveren van medische isotopen is in Nederland vertegenwoordigd. Daarnaast kent Nederland een zeer goed uitgeruste nucleair geneeskundige infrastructuur.

Uit een enquête onder deelnemers van de eerder genoemde Technopolis-studie (2016) blijkt dat instandhouding van de Nederlandse nucleaire kennisinfrastructuur van belang gevonden wordt voor de gezondheidszorg en de veiligheid in Nederland. Op het gebied van medische isotopen stellen de deelnemers dat Nederland een toppositie heeft. De nucleaire en medische infrastructuur leent zich uitstekend voor het doen van fundamenteel en toegepast wetenschappelijk onderzoek op het gebied van medische isotopen; alle stappen van de kolom zijn aanwezig om eigen onderzoek te doen, maar ook bij te dragen aan internationale ontwikkelingen en 'clinical trials'.

[7] Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland, Inventarisatie en relatie met publieke belangen, Technopolis (2016), en position paper Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland, uitgave van Nucleair Nederland (2016)

Nederlandse productieketen

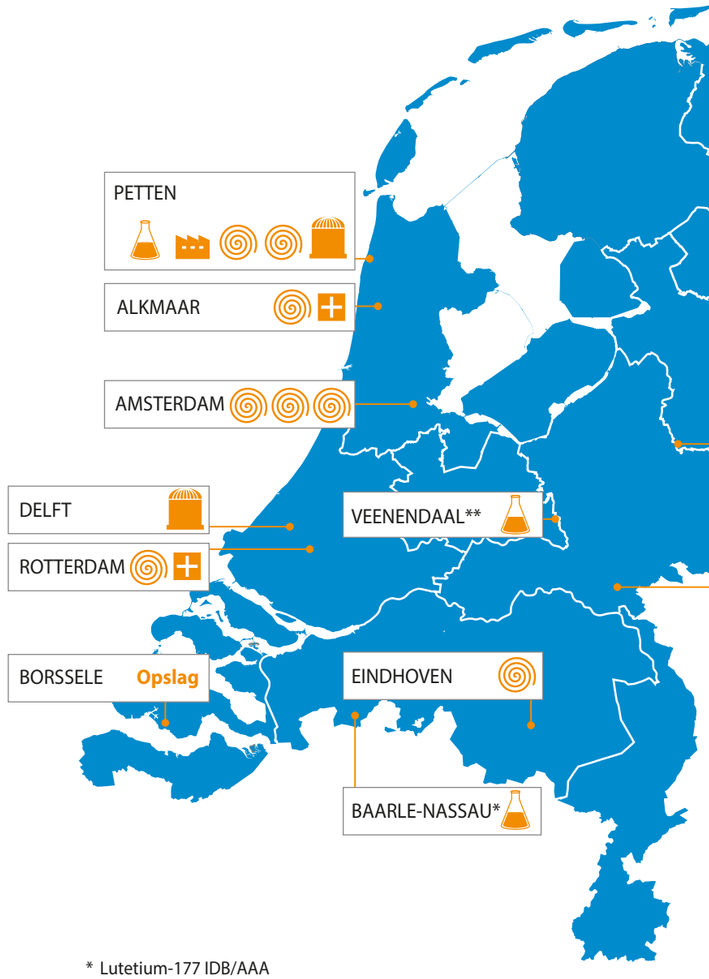


De Nederlandse nucleair en medische infrastructuur voorziet in een productieketen waarmee patiënten wereldwijd van medische isotopen worden voorzien. Daarnaast beschikt Nederland over een uitgebreide nucleair geneeskundige voorziening, waardoor jaarlijks ruim 400.000 Nederlandse verrichtingen kunnen worden gedaan.

- Reactorexploitant NRG is, samen met haar radio-farmaceutische partners, de grootste producent van molybdeen-99 ter wereld. Het bedrijf uit Petten ontwikkelt en optimaliseert de productie van molybdeen-99, levert diverse therapeutische isotopen en doet onderzoek naar de productie van isotopen voor nieuwe radiofarmaca, met name voor therapeutische toepassingen.
- TU Delft (Reactor Instituut Delft) doet onderzoek naar alternatieve technieken voor de productie van molybdeen-99, bekijkt generator-chemie en onderzoekt de radiochemie van overige productieprocessen.
- De Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor werkt aan de realisatie van de opvolger van de Hoge Flux Reactor in Petten. De PALLAS-reactor zal een sterke focus hebben op de productie en de ontwikkeling van (nieuwe) medische isotopen. Daarnaast biedt de PALLAS-reactor een flexibele infrastructuur voor het uitvoeren van energieonderzoek.
- Verwerker Mallinckrodt/IBA-M levert en verspreidt een breed scala aan medische isotopen aan ziekenhuizen over de hele wereld.
- IDB (Isotopen Dienst Benelux) Holland/AAA verwerkt en verspreidt lutetium-177.
- Urenco heeft met haar stabiele isotopenafdeling productieroutes ontwikkeld voor verrijking van grondstoffen voor de productie van medische isotopen. Voorbeelden hiervan zijn verrijkt iridium en xenon voor de productie van iridium-192 en jodium-125. Urenco werkt tevens aan een productieroute voor de verrijking van molybdeen.
- In verschillende academische centra wordt gewerkt aan eigen onderzoek en wordt deelgenomen aan internationale onderzoeken. Enkele voorbeelden zijn:
  - Holmium-166 is ontwikkeld in het Utrecht Medisch Centrum, in samenwerking met onder meer TU Delft en NRG.
  - Het Erasmus ziekenhuis staat internationaal bekend als een expert op het gebied van lutetium-177.
    De ontwikkeling van het lutetium-177 (productie-proces) is door Erasmus en NRG geïnitieerd.
  - Het Nederlands Kanker Instituut en het Radboud ziekenhuis werken met NRG samen aan de ontwikkeling van de klinische toepassing van platinum-195m voor de behandeling van hoofd-hals kanker en longkanker.
  - Het VU Medisch Centrum heeft zich door middel van hun cyclotrons en een radiotherapeutisch centrum gespecialiseerd in de ontwikkeling van medische isotopen.
  - Het Academisch Ziekenhuis Leiden doet fundamenteel onderzoek naar dragers/tracers met fluorescente technieken.

Internationale instituten, bedrijven en medische centra weten de weg naar Nederlandse bedrijven en medische centra te vinden, om expertise, producten en input voor klinisch onderzoek te verkrijgen.

Nederlandse nucleaire waardeketen voor medische isotopen



7 Aanbevelingen

In deze publicatie is aangegeven hoe belangrijk het is dat patiënten in Nederland, Europa en wereldwijd kunnen vertrouwen op een continue beschikbaarheid van medische isotopen. Ook is inzichtelijk gemaakt dat er door de gehele keten hard gewerkt wordt aan innovaties die ervoor moeten zorgen dat patiënten in de toekomst nog beter geholpen kunnen worden. De ontwikkeling van nieuwe therapeutische isotopen zijn hiervan een goed voorbeeld. Nederland heeft hierin een unieke positie: het is de grootste internationale producent van technetium-99m, het huisvest alle ketenpartners binnen de eigen landsgrenzen, het heeft een lange traditie als het gaat om samenwerkingen in de keten, er worden internationaal baanbrekende nieuwe behandelingen en onderzoeken ontwikkeld en er wordt gewerkt aan de realisatie van een nieuwe multifunctionele faciliteit voor medische isotopen, de PALLAS-reactor.

De Nederlandse overheid heeft de afgelopen jaren een belangrijke actieve en stimulerende rol op nucleair medisch gebied gespeeld. Zo is er steun voor de PALLAS-reactor, zowel financieel als beleidsmatig, worden de financiële problemen bij ECN/NRG onderzocht en aangepakt en krijgt het Reactor Instituut Delft financiering voor haar OYSTER project. Daarnaast wordt er ook actief bijgedragen aan een nieuw internationaal beleid voor een gezonde prijs voor medische isotopen (onder de noemer 'full cost recovery'). Nederland heeft een belangrijke stem in gremia zoals de OECD-NEA en de Europese Commissie.

Toch is het behoud en de uitbouw van de Nederlandse positie niet vanzelfsprekend. Daarom sluit deze publicatie af met een aantal aanbevelingen aan iedereen die in dit veld actief is. Denk aan de medische sector, de farmaceutische sector, de industrie, overheden en belangenorganisaties.

- **Werk altijd vanuit het belang van de patiënt**
  Het is noodzakelijk en direct in het belang van patiënten om op de lange termijn leveringszekerheid van medische isotopen te kunnen bieden. De toeleveringsketen voor medische isotopen is fragiel en kan op dit moment niet zonder actieve overheidsbemoeienis. Verder is het niet in het belang van patiënten om te denken in tegenstellingen. Het is bijvoorbeeld niet zo dat alternatieve productieroutes (versnellers) de huidige reactorroutes overbodig maken. Zoals duidelijk aangegeven in deze publicatie zijn de routes nadrukkelijk complementair. De realisatie van de PALLAS-reactor in Petten is nuttig en nodig en verdient actief overheidsbeleid en internationale samenwerking.

- **Stimuleer Europese samenwerking en profilering**
  Grote onderzoeks- en productiefaciliteiten voor medische isotopen worden per continent (en niet per land) gerealiseerd. Europese afstemming en een gecoördineerde inzet van beschikbare publieke financiële middelen is daarom dringend nodig. Het is belangrijk om 'Petten' te profileren als hét Europese expertisecentrum op het gebied van medische isotopen (productie én onderzoek). Plaatsing van de PALLAS-reactor op de langjarige agenda van het 'European Strategy Forum on Research Infrastructures' (2018) biedt de mogelijkheid om toegang te krijgen tot Europese infrastructuur- en onderzoeksmiddelen.

- **Stel een nationale onderzoeksagenda op**
  Om topspeler te blijven in de ontwikkeling van toegesneden therapeutische toepassingen dient een nationale agenda voor onderzoek te worden ontwikkeld. Dit kan worden ingebracht in de Europese onderzoeksagenda's. De betrokkenheid hierbij van universitaire ziekenhuizen (UMC's) en patiëntenorganisaties is van groot belang. Ook dient de agenda te worden afgestemd met het Topsectorenbeleid. Op Europese schaal kan een kopgroep worden gevormd met andere Europese landen die over productiefaciliteiten beschikken (met name België, gevolgd door Polen, Tsjechië, Frankrijk en Duitsland). En ook het onderzoeksprogramma van het Europese Joint Research Centre in Petten kan zich verder ontwikkelen in de richting van onderzoek op het gebied van medische isotopen. Hiermee wordt een sterkere verbinding gerealiseerd met de agenda van de Europese Commissie.

- **Claim de Nederlandse koploperspositie**
  Nederland zou zich internationaal meer kunnen profileren als een van de weinige landen ter wereld die het non-proliferatiebeleid voor onderzoeksreactoren en de productie van medische isotopen volledig heeft geïmplementeerd. Het inkoopbeleid voor medische isotopen in een toenemend aantal landen dient hiermee rekening te houden.

- **Blijf gecommitteerd aan de inspanningen voor een gezonde markt**
  Een internationaal erkend knelpunt is de rol die subsidies spelen in (een deel van) de markt voor medische isotopen. Deze subsidies belemmeren het aantrekken van private financiering voor zowel faciliteiten als voor productontwikkeling en blokkeren de groei naar een 'volwassen' markt. De 'OECD-NEA High Level Group on Medical Radio-Isotopes' werkt al acht jaar aan een internationale harmonisatie van het beleid hierin. De Nederlandse overheid heeft dit onderwerp tijdens haar EU-voorzitterschap in 2016 succesvol op de agenda van de Europese Commissie gezet. Een vervolg hierop is minstens zo belangrijk. Er dient ten minste op Europese schaal een gelijk speelveld voor private investeerders te zijn. Dit houdt ook in dat de zorgsector stapsgewijs hogere tarieven zal moeten accepteren, in ruil voor een duurzame markt die in staat is private investeringen aan te trekken. Dit betekent overigens niet automatisch een kostprijsverhoging voor de patiënt. De kosten voor het gebruik van radio-isotopen maken momenteel slechts 3% van de kosten van het totale 'eindproduct' uit. Er zal dus eerder een verschuiving van de kosten-baten in de keten zelf plaats moeten vinden.

- **Stimuleer samenwerking in de Nederlandse nucleaire sector**
  De belangrijkste nucleaire spelers in Nederland (NRG, PALLAS, TU-Delft, Urenco, verschillende UMC's, Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, TI Pharma en de overige partijen) dienen hun inspanningen te verhogen om een gemeenschappelijke onderzoek- en innovatieagenda te ontwikkelen voor betere nucleair geneeskundige toepassingen.
  De overheid kan hieraan bijdragen door het stimuleren van deze samenwerking.

- **Investeer in universitaire curricula**
  Om de kennis en kunde in Nederland blijvend te vergroten kunnen universitaire curricula op het gebied van de toepassing van nucleaire geneeskunde ontwikkeld worden, waarbij ook de specifieke dimensie van nucleaire technologie voor de productie van medische isotopen aandacht moet krijgen.

- **Versterk het internationale profiel van de nucleaire sector**
  De Nederlandse nucleaire industrie kan het internationale profiel van Nederland op het gebied van medische isotopen verder versterken door samen te werken bij onderzoek, ontwikkeling en productie van (nieuwe) medische isotopen en de toepassingen ervan. Let daarbij ook op de kennis en kunde die nodig is voor het optimaliseren en reduceren van de afvalstromen. De verdere bevordering van Petten als een toonaangevend 'Centre of Excellence' op nucleair medisch gebied kan eveneens onderdeel zijn van de samenwerking. Ten slotte dient publieksvoorlichting over medische isotopen zwaarder te worden aangezet.

A Overzicht van internationale ontwikkelingen in de productieketen

Canada, ooit 's werelds grootste producent van medische isotopen op basis van de NRU-reactor, heeft ervoor gekozen om per 2018 definitief te stoppen met de isotopenproductie. Vooruitlopend daarop heeft Canada de productie van isotopen per oktober 2016 beëindigd en is de NRU-reactor tot 2018 slechts beschikbaar voor productie van medische isotopen in situaties waarin er wereldwijde tekorten zijn. Ook de aanpalende chemische fabriek (de 'molybdenum processing facility') van het bedrijf Nordion is uitgeschakeld en staat tot 2018 'stand by'. Canada heeft besloten vol in te zetten op onderzoek naar de alternatieve productiemogelijkheden en zich voortaan te beperken tot de thuismarkt. Deze keuze heeft een politieke achtergrond. Canada heeft in het verleden twee isotopenreactoren (de MAPLE-reactoren) gebouwd. Hierbij zijn echter ontwerpfouten gemaakt, waardoor ze niet in gebruik konden worden genomen. Voor herstel hiervan ontbreekt zowel politiek als maatschappelijk draagvlak.

De ***Verenigde Staten*** beschikken niet over een grootschalige productiecapaciteit voor molybdenum op basis van reactoren. Er is tot op heden altijd gesteund op leveringen uit voornamelijk Canada en Nederland. In 2012 is de American 'Medical Isotopes Production Act' aangenomen, een zogenaamde technologie neutrale wet die beoogt de afhankelijkheid van buitenlandse leveranciers terug te dringen. Hierbij is $163 mln vrijgemaakt voor onderzoek. Met dit budget wordt internationaal bewerkstelligt dat producenten van medische overstappen van het gebruik van Hoog Verrijkt Uranium ('HEU') naar Laag Verrijkt Uranium ('LEU'), zowel voor de brandstof van de onderzoeksreactoren als voor de uranium 'targets' die worden bestraald om molybdeen-99 mee te produceren. In Nederland maakt de HFR reactor al sinds 2006 gebruik van LEU-brandstof. Voor de conversie van naar LEU-targets is in Nederland eind 2016 een vergunning aangevraagd in het kader van de Kernenergiewet.

In de buurt van Sydney, ***Australië***, staat een grootschalige producent van medische isotopen: ANSTO. De OPAL reactor is relatief jong (nu 10 jaar in bedrijf) en het overheidsinstituut ANSTO investeert momenteel in het vervangen van de oude molybdeen verwerkingsfaciliteit. Daarmee beschikt Australië binnen enige tijd over de meest moderne infrastructuur van de wereld.

Europa speelt van oudsher een belangrijke rol in de productie van medische isotopen door reactoren. Niet alleen zijn er verschillende reactoren die een bijdrage leveren (in 2017 met name in Nederland, België, Polen en Tsjechië), ook zijn er twee molybdeen verwerkingsfaciliteiten in Europa (in Nederland en België). In de toekomst denken ook de FRM2 reactor in Duitsland en de in aanbouw zijnde JHR reactor in Frankrijk een bijdrage te gaan leveren.

Nederland neemt een bijzondere positie in Europa in: niet alleen is de Nederland momenteel de grootste producent van medische isotopen in de wereld, ook is het naast Australië het enige land dat de reactor en de molybdeen verwerkingsfaciliteit op dezelfde locatie heeft staan. Dit biedt tal van voordelen, niet in de laatste plaats het voorkomen van transport over de weg van radioactieve materialen. Omdat transporttijden worden vermeden is ook de opbrengst van het gehele productieproces groter (er vervalt minder molybdenum tijdens het proces) en daarmee de afvalstroom geringer.

In ***Afrika*** is alleen de SAFARI reactor in Zuid Afrika, in combinatie met NTP Radioisotopes, beide in overheidshanden, wereldwijd actief in de productie van medische isotopen.

In ***Rusland, China, Korea*** en ***Argentinië*** vindt op kleine schaal productie van medische isotopen met reactoren plaats. Deze landen produceren doorgaans alleen voor de lokale markt, die in elk van die landen nog klein is.

NucleairNederland

www.nucleairnederland.nl