

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

Innovatie in medische isotopenproductie zonder kernreactor

***Stichting Laka
Henk van der Keur
Februari 2021***



Innovatie in medische isotopenproductie zonder kernreactor

Overzicht van versnellerisotopen, nieuwe productiemethoden, en nieuwe ontwikkelingen in isotopenproductie met versnellers

Stichting Laka
Henk van der Keur
Februari 2021

Stichting Laka
Ketelhuisplein 43
1054 RD Amsterdam
Tel: 020 – 616 8294
www.laka.org
info@laka.org

Stichting Laka is het documentatie- en onderzoekscentrum kernenergie. Laka documenteert, analyseert en becommentarieert al veertig jaar (de ontwikkeling van) kernenergie. Laka schrijft ook al 20 jaar over productie van medische isotopen anders dan met een reactor.



Deze publicatie is gepubliceerd onder de Creative Commons Licentie. Iedereen mag dit rapport downloaden en verspreiden. Alle rechten blijven bij Stichting Laka. Het is niet toegestaan (delen uit) dit rapport voor commerciële doeleinden te gebruiken.

Laka vraagt geen geld voor het downloaden en gebruik van deze publicatie.

Om dit soort publicaties te kunnen blijven schrijven is Laka afhankelijk van giften. U kunt een gift overmaken op NL54 TRIO 0390 9021 79 tnv. Stichting Laka te Amsterdam. Of via: www.laka.org/donateur

Bij de voorpagina:
De cyclotron op het VU Medisch Centrum

Inhoudsopgave

1. **Inleiding**
2. **Overzicht van versnellerisotopen (PET/SPECT)**
 - 2.1 Diagnostische versnellerisotopen
 - 2.2 Therapeutische versnellerisotopen
 - 2.2.1 Gerichte alfatherapie (TAT) Ac-225, Bi-213, Ra-223, At-211, Tb-149
 - 2.2.2 Theragnostische β -stralers Tb-152, Tb-155, Sc-43, Sc-44, Sc-47, Cu-67, Cu-64
3. **Nieuwe ontwikkelingen in isotopenproductie met versnellers**
 - 3.1 Productie diagnostische versnellerisotopen zonder uranium
 - 3.1.1 Cyclotrons | Tc-99m
 - 3.1.2 Rhodotron | Mo-99, Sc-47, Cu-67, Ac-225
 - 3.1.3 Lineaire versnellers (linacs) | Mo-99
 - 3.1.4 FFA | Tc-99m en At-211
 - 3.2 Productie van diagnostische en therapeutische versnellerisotopen (met laag verrijkt uranium)
 - 3.2.1 Versneller-gedreven splijting (Accelerator-Driven Fission (ADS))
 - 3.2.2 Shine | Mo-99, Lu-177
 - 3.2.3 Niowave | Mo-99, Xe-133, I-131, Sr-89
4. **Discussie en commentaar**

1. Inleiding

In dit rapport wordt een overzicht gepresenteerd van huidige en toekomstige toepassingen van medische isotopen, gevolgd door een overzicht van nieuwe technologie voor de productie hiervan.

In hoofdstuk 2 wordt beschreven welke medische isotopen via versnellertechnologie kunnen worden geproduceerd en voor welke toepassing deze geschikt zijn. Hoofdstuk 3 geeft weer welke nieuwe technologie hiervoor wordt ingezet en in hoeverre deze technologie nu al in staat is om de productie van isotopen te verzorgen. In dit gedetailleerde overzicht wordt expliciet duidelijk gemaakt dat voor deze productie een kernreactor in de zeer nabije toekomst niet meer noodzakelijk zal zijn.

In hoofdstuk 4 tenslotte de constatering dat het gestaag toenemende belang van versnellerisotopen in de diagnostiek en radiotherapie door nationale en internationale overheidsinstituten als het RIVM en de Nuclear Energy Agency (NEA) van de OESO consequent wordt gebagatelliseerd. Het RIVM-rapport “Leveringszekerheid voor medische radionucliden – aanvullingen 2020” (december 2020) mist echter een belangrijk deel van de actualiteit en de conclusies lijken het belang van de nieuwe technologie ernstig te onderschatten. Dit rapport is basis van besluitvorming voor de toekomstige productie van medische isotopen.

2. Overzicht van versnellerisotopen (PET/SPECT)

Met de goedkeuring van de Canadese regering voor cyclotronproductie van technetium-99m (Tc-99m) (17 december 2020) wordt eindelijk de overheersing van de medische isotopenmarkt door reactorproducenten gebroken. Het past in een ontwikkeling die meer is afgestemd op behoefte, en niet op bulkproductie.

Recente ontwikkelingen zijn het op de markt brengen van compacte zeer energiezuinige PET-cyclotrons die bijvoorbeeld F-18 hoeveelheden produceren die gelijk zijn aan één patiëntdosis. De korte halfwaardetijden van PET-isotopen heeft in de meeste ontwikkelde landen geleid tot de vorming van netwerken van PET-productiecentra, uitgerust met cyclotrons met een energiebereik van 7 tot 19 MeV (wereldwijd ongeveer 800 installaties). Cyclotron-geproduceerd Tc-99m, met een langere halfwaardetijd dan F-18, maakt gebruik van diezelfde infrastructuur. Ook de wijdverspreide PET-cyclotrons kunnen straks Tc-99m produceren. Zo heeft het gebruik van cyclotrons voor zowel de productie van PET- als SPECT-isotopen meer potentie gekregen.

Hieronder worden de belangrijkste versnellerisotopen - voor diagnostiek en therapieën – besproken.

2.1 Diagnostische versnellerisotopen

De meeste versnellerisotopen worden gemaakt in cyclotrons.¹ Voor SPECT zijn dat isotopen als gallium-67 (Ga-67), indium-111 (In-111), jodium-123 (I-123) en thallium-201 (Tl-201).² Momenteel blijft de productie echter laag als gevolg van de marktoverheersing van reactor-Mo-99/Tc-99m door de relatief lage productiekosten. Met de komst van cyclotron-geproduceerd Tc-99m op de markt wordt ook de productie van andere SPECT-isotopen, en PET-isotopen aantrekkelijker. Bijna alle PET-isotopen worden gemaakt met cyclotrons³ Dit heeft de ontwikkeling gestimuleerd van kleine, compacte cyclotrons voor de productie van de meest gebruikte PET-isotopen: fluor-18 (F-18), koolstof-11 (C-11), zuurstof-15 (O-15) en stikstof-13 (N-13). Andere PET-isotopen zijn onder meer: koper-64 (Cu-64), yttrium (Y-86) en jodium-124 (I-124). Er zijn ook PET-isotopen die gemaakt worden met een generator, vergelijkbaar met reactor-Mo-99/Tc-99m. Zo wordt bijvoorbeeld uit strontium-82 (Sr-82) rubidium-82 (Rb-82) geproduceerd voor gebruik in de cardiologie; en gallium-68 (Ga-68) uit germanium-68 (Ge-68). Gallium-68 wordt onder meer gebruikt bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren.

2.2 Therapeutische versnellerisotopen

Naast de bovengenoemde medische isotopen, die gebruikt worden in de diagnostiek, worden er ook steeds meer therapeutische versnellerisotopen geproduceerd. Deze veelal nieuwe radio-isotopen die nog of in de testfase verkeren op weg naar klinisch gebruik of al een paar jaar worden toegepast bij kankerpatiënten, hebben de aparte eigenschap dat ze samen met een diagnostische isotoop, vaak van hetzelfde element als de therapeutische isotoop, kunnen worden gebruikt voor een geavanceerde multidisciplinaire strategie waarin diagnostiek en therapie worden samengebracht in één behandeling die afgestemd is op de behoefte van de patiënt, ook wel theragnostiek genoemd. De α -stralers die in deze klasse van therapeutische isotopen worden gebruikt (de opkomende

gerichte alfatherapie) zijn de meest innoverende radio-isotopen van dit moment. Nu zijn het nog vooral β -stralers als lutetium-177 (Lu-177) en yttrium-90 (Y-90) die het beeld bepalen, maar over vijf tot tien jaar zullen de α -stralers flink aan terrein winnen. Dat geldt ook voor isotopen die zowel β -stralers zijn als positron-emitters (PET- en SPECT-isotopen ineen). Hieronder worden gerichte alfatherapie en een reeks (theragnostische) beta-stralers besproken.

2.2.1 Gerichte alfatherapie (TAT) | Ac-225, Bi-213, Ra-223, At-211, Tb-149

Reactorisotopen als lutetium-177 (Lu-177) en yttrium-90 (Y-90) worden steeds meer gebruikt bij gerichte radionuclide therapie voor de behandeling van tumoren. Deze betastralers zijn geschikt voor de behandeling van grote uitzaaiingen van tumoren. Probleem is echter dat ze niet erg specifiek zijn en vooral bij minder grote uitzaaiingen ook gezond weefsel kunnen beschadigen. Gerichte alfatherapie, 'targeted alpha therapy' (TAT) is een veelbelovend alternatief voor dit soort therapieën. Het is een behandeling die in opkomst is en gericht is op het selectief bestralen van kankercellen, waarbij schade aan gezonde weefsels zo beperkt mogelijk blijft. De effectiviteit ervan is gebaseerd op het feit dat alfadeeltjes (heliumkernen) grote hoeveelheden energie leveren op korte afstanden ('high-LET'), wat leidt tot celdood. De alfastralers zijn gericht op kankercellen, waarbij de schadelijke effecten beperkt blijven tot weefselbeschadiging. Om die reden is TAT een uitstekende manier om diffuse kankers (bijvoorbeeld leukemie) of uitzaaiingen (metastase) te behandelen. Hoewel de interesse in TAT snel groeit, was er tot voor kort nog geen goede methode voor het in beeld brengen van de behandeling. Een recent baanbrekend onderzoek toont dat de nieuwe PET-isotoop cerium-134 (Ce-134) als chelaatvormer hier uitkomst biedt, waarbij bovendien in 'real time' tegelijkertijd kan worden gediagnostiseerd als worden behandeld. De werking ervan werd gedemonstreerd met actinium-225 (Ac-225).⁴

De beschikbaarheid van geschikte alfastralers in klinisch relevante hoeveelheden is een belangrijke voorwaarde voor de verdere ontwikkeling van TAT en de toenemende klinische toepassing ervan. Verschillende α -stralers zijn bewezen effectief in preklinische studies en/of klinische studies, waaronder actinium-225 (Ac-225), bismut (Bi-213), radium-223 (Ra-223), astatine-211 (At-211), en terbium-149 (Tb-149).

actinium-225

Een veel gebruikt radio-isotoop is actinium-225 (Ac-225). Het wordt vooral getest bij patiënten met een vergevorderd stadium van prostaatkanker, maar er hebben ook al testen plaatsgevonden bij patiënten met andere vormen van kanker. Ac-225 – met een halfwaardetijd van 10 dagen - wordt nu nog voornamelijk verkregen via de reactor uit radioactief verval van radium-225 (Ra-225). In Canada, echter, worden bij het versnellerconcern TRIUMF grote hoeveelheden Ac-225 verkregen met een grote cyclotron (500 MeV) met behulp van een hoog energetische protonenbundel op een target van thorium-232 (Th-232)⁵, maar de productie kan ook verlopen via bestraling van radium-226 (Ra-226) met protonen.⁶ De Belgische cyclotronfabrikant IBA heeft een nieuwe productiemethode op de markt gebracht: de introductie van een nieuw type cyclotron, die met elektronenbundels werkt, de zogenaamde rhodotron. Naast Mo-99, produceert het ook actinium-225 (Ac-225) en twee andere therapeutische isotopen. Het Amerikaanse bedrijf NorthStar heeft acht rhodotrons besteld, waarvan twee inmiddels gekocht, die vanaf 2021 operationeel moeten zijn.

bismut-213

Via een generator – vergelijkbaar met de Mo-99/Tc-99m-generator (technetiumkoe) – kan uit Ac-225 ook het dochterisotoop bismut-213 (Bi-213) worden verkregen. Ook Bi-213, en radium-223 (Ra-223) zijn inmiddels al succesvol getest bij kankerpatiënten. Ra-223 wordt verkregen via een microgenerator vanuit actinium-227 (Ac-227), geproduceerd door een cyclotron.

astatine-211

Astatine-211 kan worden geproduceerd door een botsing van een alfabundel met een target van natuurlijke bismut via de $209\text{Bi}(\alpha, 2n)211\text{At}$ nucleaire reactie. At-211 zit nu in de tweede fase van de 'clinical trials'. Er zijn ongeveer 30 cyclotrons in de wereld die At-211 kunnen produceren. De versnellerproductie van At-211 is dus beperkt, vanwege het gebrek aan infrastructuur voor isotopenproductie met grote cyclotrons.^{7,8,9,10} Nu Mo-99 en Tc-99m ook met versnellers kunnen worden geproduceerd zal ook de infrastructuur voor grote versnellers voor de productie van diagnostische en therapeutische isotopen aan terrein winnen.

terbium-149

Terbium-149 (Tb-149) is voorgesteld voor gerichte α -therapie met de mogelijkheid van PET-beeldvorming. Het heeft veel potentie voor gebruik in radio-immunotherapie, een combinatie van stralingstherapie en immunotherapie, dat gebruikt wordt bij de behandeling van non-Hodgkin lymfoom en andere typen kanker.

2.2.2 Theragnostische β -stralers | Tb-152, Tb-155, Sc-43, Sc-44, Sc-47, Cu-67, Cu-64

Evenals de hierboven vermelde α -stralers vormt deze reeks β -stralers een alternatief voor therapeutische reactorisotopen als Lu-177, Y-90, I-131 en andere isotopen bij de behandeling van tumoren.

terbium-isotopen

Terbium is uniek in die zin dat het vier medisch interessante radio-isotopen vertegenwoordigt: terbium-149 (Tb-149), terbium-152 (Tb-152), terbium-155 (Tb-155) en terbium-161 (Tb-161). De eerste is een alfastraler (zie hierboven), en de andere drie zijn betastralers. Op Tb-161 na worden ze allemaal geproduceerd met versnellers, waaronder ISOLDE (CERN) en de ANU Tandem versneller. Tb-155 en Tb-152 kunnen zowel met SPECT als met PET worden gebruikt. Beide radio-isotopen zijn preklinisch geproduceerd en getest. De eerste 'clinical trial' van Tb-152 vond plaats in 2017 bij een terminale kankerpatiënt. Het gebruikte radiofarmacon ^{152}Tb -DOTATOC kon zelfs de kleinste uitzaaiingen detecteren. De tweede vond in 2019 plaats met het radiofarmacon ^{152}Tb -PSMA-617 voor behandeling van een patiënt met prostaatkanker. Het is echter niet waarschijnlijk dat beide behandelingen spoedig gangbaar zullen zijn. De productie van Tb-152 is beperkt. Zolang er geen eerlijke concurrentie kan plaatsvinden met een reactorisotoop als Lu-177, blijft de introductie van dit hoogwaardige versnellerisotoop langer uit.

scandium-isotopen

Scandium heeft drie radio-isotopen voor theragnostische toepassingen. Sc-43 en Sc-44 kunnen beide worden gebruikt voor PET, terwijl Sc-47 naast PET ook geschikt is voor SPECT. Momenteel is Sc-44 het meest geavanceerd in termen van productie, evenals met preklinische onderzoeken, en is al werkzaam geweest in 'proof-of-concept' studies bij patiënten. Het heeft een theragnostische match met Sc-47. De ontwikkeling van Sc-47 staat nog in de kinderschoenen, maar het therapeutische potentieel is preklinisch aangetoond. Alle scandium-isotopen worden geproduceerd met cyclotrons. Sc-47 wordt ook geproduceerd door de rhodotron van IBA.

koper-isotopen

Andere snel opkomende PET-isotopen in dit veld zijn de match van koper-64 (Cu-64) (diagnostisch) en koper-67 (Cu-67) (therapeutisch). Sommige farmaceutische producten hiervan worden al een tijd

getest bij mensen. Neuro-endocriene tumoren worden nu nog vooral gediagnostiseerd met verschillende farmaceutische producten van gallium-68 (Ga-68) en lutetium-177 (Lu-177). Wetenschappers die testen uitvoeren met Cu-64/Cu-67 leggen uit dat het gebruik van twee verschillende elementen (Ga-68/Lu-177) kan leiden tot een inconsistente verspreiding in het weefsel. Volgens hen is het meest ideaal om een chemisch identiek beeldvormend-therapeutisch paar van radionucliden te hebben voor diagnose en behandeling. Daarom worden deze techniek een veel belovende toekomst toegedicht.¹¹ Behalve productie met traditionele cyclotrons, produceert de rhodotron van IBA ook Cu-67.

iridium-192

Iridium-192 (Ir-192) is een krachtige bron van gammastraling en wordt daardoor industrieel gebruikt om productiefouten in metalen voorwerpen op het spoor te kunnen komen. Verder wordt het nuclide, dat ook β -straler is, ook medisch gebruikt, met name bij de brachytherapie. Een Canadees bedrijf heeft de productie van dit isotoop getest bij PET-cyclotrons en TR13 cyclotrons (ACSI). Met aanpassingen kunnen deze cyclotrons bruikbare hoeveelheden Ir-192 produceren. PET-cyclotrons zijn wijdverspreid, dus het productiepotentieel is groot.¹²

palladium-103

Een andere isotoop die veel wordt gebruikt in brachytherapie is palladium-103 (Pd-103). In Canada wordt dit isotoop al meer dan twintig jaar geproduceerd met een cyclotron, het eerste therapeutische versnellerisotoop dat het Canadese bedrijf Nordion produceerde.¹³ Er zijn naar schatting wereldwijd honderd cyclotrons die dit isotoop produceren, waaronder de Cyclone 30 van IBA.¹⁴

rhenium-186

Re-186 wordt onder meer gebruikt voor de verlichting van pijn bij metastase van botkanker, en bij radio-immunotherapie. Algemeen wordt het geproduceerd in een reactor via neutronenvangst. Evenals palladium-108 wordt het ook door circa honderd cyclotrons geproduceerd.

Naast productie van Mo-99 en Tc-99m, zit ook de productie van therapeutische isotopen met versnellers duidelijk in de lift.

3. Nieuwe ontwikkelingen in isotopenproductie met versnellers

Cyclotrons stonden aan de basis van de nucleaire geneeskunde, en zijn commercieel gezien nog altijd veruit het meest succesvol in de productie van versnellerisotopen. In de komende vijf jaar zal de markt van versnellerisotopen diverser worden door de komst van een nieuwe reeks versnellertechnieken. Daaronder ook technieken voor de productie van therapeutische isotopen. Hieronder volgt een overzicht van de belangrijkste nieuwe versnellertechnieken. Eerst een overzicht van de versnellertechnieken zonder uranium: cyclotron, rhodotron, linac, en FFA, en de diagnostische en therapeutische isotopen die ze produceren; vervolgens de versnellertechnieken met uranium (Accelerator-Driven Fission) van SHINE en Niowave, en de versnellerisotopen die ze leveren.

3.1 Productie diagnostische versnellerisotopen (zonder uranium)

3.1.1 Cyclotrons | Tc-99m [$^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$]

In Canada zijn er twee consortia die de cyclotronaanpak nastreven. De eerste bestaat uit TRIUMF, BC Cancer Agency, de University of British Columbia, Lawson Health Research Institute, en het Center for Probe Development and Commercialization in Ontario; de tweede bestaat uit de Universiteit van Alberta, Université de Sherbrooke, en Advanced Cyclotron Systems, Inc. Deze benadering is gebaseerd op een rapport uit 1971 (Beaver en Hupf) dat aangeeft dat directe productie mogelijkheden heeft, ware het niet dat op dat moment het kernsplijtingsproduct Mo-99 voor gebruik in generatoren zich snel ontwikkelde, en er geen basis was om de aanpak met cyclotrons voort te zetten.

Na de ernstige crisis in de aanvoer van medisch isotopen van 2009-2010, waarbij Mo-99 niet beschikbaar was, heeft de Canadese regering om voorstellen verzocht die niet gebaseerd waren op reactoren of hoog verrijkt uranium (HEU). Sinds die tijd (2010-2012) was er een groeiende cyclotronbasis in Canada en over de hele wereld. De directe aanpak werd gemodelleerd naar de succesvolle distributie van F-18, geproduceerd met cyclotrons. Omdat Tc-99m een halfwaardetijd heeft die drie keer langer is dan die van F-18, lijkt het erop dat deze aanpak op regionale basis kan werken. Het concept werd getest op drie soorten medische cyclotrons. De PETTrace, een PET-cyclotron van GE Healthcare, en twee cyclotrons van Advanced Cyclotron Systems Inc. (ACSI): TR19, TR24. De cyclotrons bestrijken een energiebereik van 16,5–24 MeV.

De kunst was om de optimale productieomstandigheden te bepalen die de opbrengst maximaliseren en tegelijkertijd de onzuiverheden minimaliseren, voornamelijk de andere isotopen van technetium. De zuiverheid is het hoogst in het lage-energiegebied, terwijl de opbrengsten aan de bovenkant het hoogst zijn ten koste van toenemende hoeveelheden technetium onzuiverheden, afhankelijk van het isotopenmengsel van de Mo-100-target.

Om reeds geïnstalleerde cyclotrons geschikt te maken voor Tc-99m-productie moest de bundelstroom van deze cyclotrons worden verhoogd tot boven de $100\text{ }\mu\text{A}$.¹⁵ Op basis van deze aanpassingen moesten targets worden ontworpen om dit hoge bundelvermogen te weerstaan. Een

spin-off bedrijf, ARTMS, is opgericht om targets, targetsoverdrachtssystemen en targetoplossingssystemen voor te bereiden. De processtappen zijn achtereenvolgens het oplossen van de verrijkte Mo-100-targets en deze oplossing toevoegen aan een extractiekolom, die de technetiumisotopen uit de target-oplossing haalt. De Mo-100 wordt op een later tijdstip uit het afval gehaald voor recycling (efficiëntie: 95%).

Al deze stappen zijn voltooid binnen de twee afzonderlijke consortia. Klinische testen zijn uitgevoerd om aan te tonen dat cyclotron-geproduceerd Tc-99m klinisch gelijkwaardig is aan reactor-geproduceerd Tc-99m. Op 17 december 2020 maakt TRIUMF bekend dat Health Canada haar goedkeuring heeft gegeven voor de productie van cyclotron-geproduceerd Tc-99m. Het voldoet aan alle klinische eisen.^{16,17}

3.1.2 Rhodotron | Mo-99, Sc-47, Cu-67, Ac-225 [100Mo(γ ,n)99Mo]

De standaard cyclotron productiemethode voor Tc-99m is via de directe reactie $100\text{Mo}(p,2n)99\text{mTc}$. Er zijn echter ook cyclotrons – zogenaamde rhodotrons - die niet gebruik maken van reacties met protonen, maar met elektronen, en net als bij de linacs van NorthStar en ASML werken via de reactie $100\text{Mo}(\gamma,n)99\text{Mo}$.

Normaal wordt de elektronenbundel van een rhodotron versneld tot 10 MeV, maar de Belgische cyclotronbouwer IBA brengt nu een nieuwe versie op de markt, de TT300-HE, die elektronen kan versnellen tot 40 MeV. De isotopenproductie geschiedt door gebruik te maken van een omzetter van zwaar metaal (wolfram of tantaal) die direct voor een target met verrijkt Mo-100 is geplaatst. De omzetter produceert de gammastralen die nodig zijn voor de reactie. Deze reactie verloopt veel efficiënter dan met protonen. Het kan ongeveer 125 ‘6-day Ci/week’ kan produceren. NorthStar heeft er in 2019 twee gekocht en nog eens zes besteld. De eerste twee moeten in 2021 operationeel zijn.^{18,19}

3.1.3 Lineaire versnellers (linacs) | Mo-99 [100Mo(γ ,n)99Mo]

Bedrijven en consortia die deze aanpak nastreven zijn NorthStar (VS); een consortium in Canada bestaande uit Canadian Isotope Innovations (een spin-off bedrijf van Canadian Light Source) en Canada’s nationale synchrotron-versnellers lab; en een Nederlands-Belgisch consortium van ASML, Institute for Radioelements (IRE), Research Instruments en partners. Hoewel de aanpak op een ‘proof-of-principle’ basis is aangetoond, is deze nog niet op commerciële schaal aangetoond. Linacs vereisen een versnellerbenadering met zeer hoge elektronenstromen en efficiënte koelsystemen.

NorthStar maakt gebruik van een eigen generatorsysteem, het RadioGenix-systeem, voor de omzetting van Mo-99 naar Tc-99m. De geproduceerde Mo-99 van zowel het reactorproject van NorthStar/MURR (neutronenvangst-benadering) als van NorthStar’s linacs hebben een lage specifieke activiteit, waardoor deze alternatieve generator nodig is. Sinds begin 2020 heeft NorthStar toestemming voor klinische toepassing van dit systeem.²⁰ Het target-materiaal is verrijkt Mo-100. Elk versnellersysteem zal naar verwachting 500 ‘6-day Ci/week’ produceren. NorthStar is van plan om zijn versnellersystemen - meerdere paren versnellers, waarbij elk paar rond 2023 een gemeenschappelijk doelstation deelt - online te brengen. In totaal komt dat volgens gegevens van de OESO neer op 3000 ‘6-day Ci/week’.²¹

Canadian Isotope Innovations produceert al enige jaren voldoende Mo-99 (Tc-99m) voor ruim vijfduizend scans, maar kan voorlopig – zo lijkt het – nog niet op commerciële schaal produceren.

ASML, Institute for Radioelements (IRE), Research Instruments en partners hebben een alternatief type linac ontworpen en gebouwd voor de productie van Mo-99. Dit is een 60 MeV supergeleidende

elektronen linac op basis van ASML's ontwerp voor een extreme ultraviolet vrije elektronenlaser. Het project heet Lighthouse. De linac maakt gebruik van een laser elektronenbron die in staat is een straal van 30 mA te produceren. Er is ook een systeem ontworpen om de target te grijpen en naar de verwerkingskamer te verplaatsen. Simulaties suggereren dat Lighthouse na de verwerking meer dan 3800 '6-day Ci/week' kan produceren, waardoor het een zeer concurrerende optie wordt. Naar verwachting is het begin 2023 klaar voor ingebruikname, en moet begin 2025 de productie beginnen.

3.1.4 FFA | Tc-99m en At-211

FFA staat voor "Fixed Field Alternating Gradient Accelerator". Het is een concept van een circulaire deeltjesversneller, waarvan de ontwikkeling begon in de vroege jaren vijftig. Het fysische principe van de versneller is niet eenvoudig uit te leggen. Het combineert kenmerken van een cyclotron en een synchrotron, een cyclische deeltjesversneller, waarin de versnellende deeltjesbundel rond een vast pad met een gesloten lus beweegt. FFA-versnellers combineren het voordeel van de cyclotron van continue werking met de relatief goedkope kleine magneetring van de synchrotron. Hoewel de ontwikkeling van FFAs in de jaren zestig stokte, wordt het apparaat door nieuwe technieken nu geschikt bevonden voor de productie van medische isotopen. De moeilijkheden bij het ontwerp en de productie van complexe magnetische velden, die de vroege ontwikkeling tegenhielden, zijn overwonnen met moderne computerondersteunde ontwerp- en productietechnieken. Dit heeft een nieuw tijdperk van interesse in FFAs geopend voor isotopenproductie en er zijn ontwerpen gemaakt voor een reeks toepassingen.

In een spin-off bedrijf van CERN, ARIES, is het ontwerp van een compacte FFA uitgevoerd voor de productie van Tc-99m en At-211. De laatste radio-isotoop wordt gebruikt bij radiotherapie met alfadeeltjes. Vergelijkbaar met de rhodotron, feitelijk ook een oud ontwerp, zijn het oude bewezen technieken, die sterk gemoderniseerd zijn. Het is slechts een voorbeeld van een hele reeks versnellerprojecten van ARIES, waaronder ook ontwikkeling van linacs voor de productie van PET-isotopen.²²

3.2 Productie van diagnostische en therapeutische versnellerisotopen (met laag verrijkt uranium (LEU))

3.2.1 Versneller-gedreven splijting (Accelerator-Driven Fission (ADS))

Al sinds decennia wordt de mogelijkheid besproken om versnellers te gebruiken om neutronen te genereren volgens het concept van versneller-gedreven splijting van uranium-235 (U-235). Geen van deze versnellerbenaderingen werd op productieschaal getest omdat de reactoren aan de behoeften voldeden. Door de onzekere toekomst van isotopenproductie met reactoren en de wens van overheden om centrale productie te behouden of te verkrijgen nam de belangstelling echter toe. Zoals het MYRRHA-project in België, een loodgekoelde reactor annex deeltjesversneller die het Studiecentrum voor Kernenergie tegen 2036 in dienst wil stellen op haar terreinen in Mol. MYRRHA is een Engelse afkorting voor Multi-purpose Hybrid Research Reactor for High-tech Applications, en moet de opvolger worden van de huidige verouderde BR2-onderzoeksreactor. Er zijn echter ook andere varianten van dit systeem die al in bedrijf zijn of binnenkort de markt zullen betreden. Nieuwe bedrijven maken gebruik van de technologische vooruitgang om met verschillende benaderingen van het gebruik van versnellers neutronen te genereren. Die worden hier besproken.

3.2.2 Shine | Mo-99, Lu-177

Shine Medical Technologies streeft naar een alternatieve benadering van splijting van uranium-235 naar Mo-99. Het bedrijf is van plan om neutronen te produceren via een reactie van deuterium en tritium, de $D(T,n)^3\text{He}$ -reactie. De geproduceerde neutronen zouden dan reageren met U-235 in een zoutoplossing, die onder de kritikaliteit werkt (d.w.z. wanneer de versneller wordt uitgeschakeld, wordt de reactor ook afgesloten). De geproduceerde Mo-99 wordt periodiek geëxtraheerd en verwerkt zoals in andere op kernsplijting gebaseerde benaderingen.

De uitdagingen met dit systeem zijn het hebben van een betrouwbaar tritiumrecyclingsysteem en een versneller met voldoende stroom om de vereiste neutronen te leveren aan de vloeibare reactor. Alle onderdelen zijn afzonderlijk getest en er is een testfaciliteit met alle onderdelen samen gedemonstreerd. De bouw van de eerste van acht productiesystemen is begonnen en de oplevering staat gepland op 2021. Shine heeft een leveringsovereenkomst met Lantheus Medical Imaging, een generatorfabrikant in Massachusetts. De verwachte productie van Mo-99 is 4.000 '6-day Ci/week', meer dan driekwart van de huidige binnenlandse vraag in de VS.

Het eerste gebouw – Building One – op het terrein van SHINE dient ook voor de productie van het therapeutische isotoop lutetium-177 (Lu-177), waarvan de eerste commerciële verkoop in november 2020 is begonnen. Het bedrijf is bezig met de bouw van een aparte fabriek op haar terrein die uitsluitend bestemd is voor de productie van Lu-177. Dat moet in de komende vijf jaar meer dan 300.000 doses Lu-177 per jaar gaan produceren.²³ Behalve Mo-99 en Lu-177 wil SHINE op termijn ook isotopen als I-131, Xe-133, Y-90, I-125, Sr-89 gaan produceren, die nu nog door kernreactoren worden geleverd.

3.2.3 Niowave | Mo-99, Xe-133, I-131, Sr-89

Niowave is een ADS-systeem waarvan de ontwikkeling nog in de beginfase verkeert. Het bedrijf wil in vier fases toewerken naar een commerciële productie van 3.100 6-day Ci/week of Mo-99 in 2027.²⁴

4. Discussie en commentaar

Als het aan nationale en internationale overheidsinstituten als het RIVM en de Nuclear Energy Agency (NEA) van de OESO ligt, moeten kernreactoren uit alle macht behouden worden voor de productie van medische isotopen. Het gestaag toenemende belang van versnellerisotopen in de diagnostiek en radiotherapie, zoals in dit rapport wordt geschetst, wordt door deze instituten consequent gebagatelliseerd. De vraag rijst: waarom?

Kernreactoren produceren SPECT-isotopen. Versnellers produceren zowel SPECT- als PET-isotopen. Nu PET steeds meer terrein veroverd op SPECT, en steeds meer SPECT-isotopen worden geproduceerd met versnellers, die zowel PET- als SPECT-isotopen produceren, ligt het dan niet voor de hand om juist in versnellers te investeren? Het succes van PET schuilt in de distributie van medische isotopen via regionale netwerken van cyclotrons. SPECT kan daar goed op meeliften, zonder de nadelen van distributie via een reactor, waaronder uitval of voortdurende tekorten.

In december 2020 publiceerde het RIVM het rapport “leveringszekerheid-voor-medische-radionucliden-aanvullingen-2020”.²⁵ Dit rapport is basis van besluitvorming voor de toekomstige productie van medische isotopen. De inhoud van het RIVM-rapport mist echter een belangrijk deel van de actualiteit en de conclusies van RIVM lijken het belang van de nieuwe technologie te bagatelliseren.

Het RIVM presteert het om te melden: “Een ander veel gebruikte radionuclide is fluor-18, wat met name gebruikt wordt voor PET-scans. Fluor-18 wordt geproduceerd met een deeltjesversneller (een cyclotron) en zal daarom in dit rapport buiten beschouwing worden gelaten.” Medische isotopen die met cyclotrons worden geproduceerd moeten blijkbaar buiten beschouwing worden gelaten. In het RIVM-rapport wordt er met een zeker dedain gesproken over isotopenproductie met versnellers. Alsof die ontwikkelingen niet serieus moeten worden genomen. Daarom zul je over die ontwikkelingen weinig vernemen van het RIVM. Zo missen we belangrijke ontwikkelingen op versnellersgebied. Bijvoorbeeld een recente baanbrekende publicatie die de toepassing van gerichte alfatherapie een flinke stap dichterbij brengt. Want hoewel de interesse voor gerichte alfatherapie snel groeit, was er tot voor kort nog geen goede methode voor het in beeld brengen van de behandeling. Het nieuwe onderzoek toont dat de nieuwe PET-isotoop cerium-134 als chelaatvormer hier uitkomst biedt, waarbij bovendien in ‘real time’ tegelijkertijd kan worden gediagnostiseerd als worden behandeld. De werking ervan werd gedemonstreerd met actinium-225.

Met dit rapport wil stichting Laka duidelijk maken dat we juist geen onderzoeksreactor nodig hebben als overbrugging naar een isotopenmarkt waarin versnellerproductie domineert. De huidige ontwikkelingen laten zien dat zo’n keuze de ontwikkeling daar naar toe, waaronder hoogwaardige radiotherapieën, juist belemmert.

Toelichtingen en geraadpleegde informatie

01. M.b.v. een protonenbundel in de energierange 11 - 30 MeV
02. M.b.v. een protonenbundel in de energierange 20 - 30 MeV
03. Onder een energie van 15 MeV.
04. Berkeley Lab; 14 December 2020; Scientists Recruit New Atomic Heavyweights in Targeted Fight Against Cancer
<https://newscenter.lbl.gov/2020/12/14/atomic-heavyweights-target-cancer/>
05. Robertson, Andrew K.H. et al.; ^{232}Th -Spallation-Produced ^{225}Ac with Reduced ^{227}Ac Content, Inorg. Chem. 2020, 59, 17, 12156–12165, American Chemical Society, 17 July 2020
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.inorgchem.0c01081>
06. EU Science Hub, 2001; Method for producing Ac-225 by irradiation of Ra-226 with protons
<https://ec.europa.eu/jrc/en/patent/2588-method-producing-ac-225-irradiation-ra-226-protons>
07. Bentham Science, 2011; Astatine-211: Production and Availability
<https://www.eurekaselect.com/94517/article>
08. Lindegren, Sture; Realizing Clinical Trials with Astatine-211; The Chemistry Infrastructure, Cancer Biotherapy and Radiopharmaceutics, Vol. 35, Number 6, 2020
<https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/cbr.2019.3055>
09. Prebys, E.J. et al.; Development of Astatine-211 Production In The Crocker Nuclear Laboratory Cyclotron; IPAC2019, Melbourne
<https://ss.fnal.gov/archive/2019/conf/fermilab-conf-19-449-apc.pdf>
10. O'Hara, Matthew J.; Development of an autonomous solvent extraction system to isolate astatine-211 from dissolved cyclotron bombarded bismuth targets; Nature, 30 December 2019
<https://www.nature.com/articles/s41598-019-56272-7>
11. Henderson, Emily; News Medical Life Sciences, 16 December 2020; NET study: New theranostic approach effective in reducing tumor volume and extending lifespan (Review)
<https://www.news-medical.net/news/20201216/NET-study-New-theranostic-approach-effective-in-reducing-tumor-volume-and-extending-lifespan.aspx>
12. Langille, Graeme et al.; TRIUMF 2016; Small Cyclotron Production of ^{192}Ir and its Application to Nuclear Medicine (paper)
https://www.triumf.ca/sites/default/files/3a_Cyclomaetalate-chemistry.pdf
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969804316302263>
13. Prostate Cancer Therapy - Another Successful Collaboration Between TRIUMF and MDS Nordion, March 2000
<https://www.triumf.info/public/repository/ttb/ttb200003.pdf>
14. http://apgweb.vecc.gov.in/medical_cyclotron.html
15. Zo werd de PETTrace aangepast om te werken bij 130 μA , en de TR19 bij 300 μA , terwijl de TR24 was ontworpen om te werken op 500 μA .

16. TRIUMF, 17 December 2020; Cyclotron-produced technetium-99m approved by Health Canada
<https://www.triumf.ca/headlines/cyclotron-produced-technetium-99m-approved-health-canada>
17. Businesswire, 22 December 2020, Comparison of different accelerator options for ^{99m}Tc and therapeutic isotope production
<https://www.businesswire.com/news/home/20201222005140/en/Health-Canada-Approves-Cyclotron-Produced-Technetium-99m-utilizing-the-ARTMS-QIS%E2%84%A2-and-Solid-Targets>
18. Bertrand, Samy et al.; IBA, A new compact high power e-beam accelerator for radioisotopes production: a first evaluation (poster)
https://www.iba-radiopharmasolutions.com/sites/default/files/202008/poster_istr_rhodo_0.pdf
19. IBA, 29 March 2019, IBA Sells First Two Rhodotron Accelerators To Northstar Medical Radioisotopes
<https://www.iba-industrial.com/news/iba-sells-first-two-rhodotronr-accelerators-northstar-medical-radioisotopes-1>
20. <https://www.northstarmm.com/products/northstar-solutions-mo-99-production/>
21. <https://mo99.ne.anl.gov/2018/pdfs/presentations/S5-P2.pdf>
22. ARIES, 22 June 2020; Comparison of different accelerator options for ^{99m}Tc and therapeutic isotope production
<https://edms.cern.ch/ui/#!master/navigator/document?D:1292125789:1292125789:subDocs>
23. <https://shinemed.com/news-releases/>
24. https://www.energy.gov/sites/prod/files/2019/05/f63/NA-19-0009_Final_Niowave_cx_signed_rev2_0.pdf
25. Leveringszekerheid voor medische radionucliden - aanvullingen 2020 Uitbreiding op RIVM Rapporten 2019-0101, 2017-0063 en 2018-0075 RIVM-briefrapport 2020-0153; L.P. Roobol | C.E.N.M. Rosenbaum | I.R. de Waard <https://www.rivm.nl/publicaties/leveringszekerheid-voor-medische-radionucliden-aanvullingen-2020-uitbreiding-op-rivm>

Publicaties Stichting Laka over de Pallasreactor en alternatieve productiemethoden voor medische isotopen.

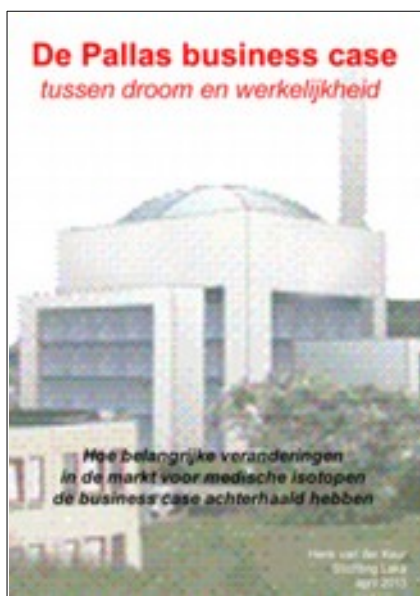
(zie <https://www.laka.org/medische-isotopen>)



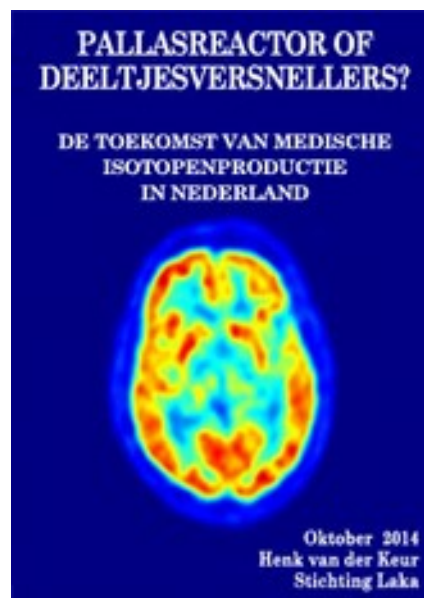
Juli 2000
Sluiting HFR-Petten. Alternatieve
productiemethodes technetium-99m



Mei 2010
Medical Isotope Production Without A
Nuclear Reactor



Mei 2013
De Pallas business case. Tussen droom
en werkelijkheid



Oktober 2014
Pallasreactor of deeltjesversnellers?



Februari 2017
Pallasreactor. Tussen krimpende vraag
en groeiende capaciteit