



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

Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden

Uitbreiding op RIVM Rapporten 2017-0063
en 2018-0075

RIVM Briefrapport 2019-0101
L.P. Roobol | I.R. de Waard



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

Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden

Uitbreiding op RIVM Rapporten 2017-0063
en 2018-0075

RIVM Briefrapport 2019-0101
L.P. Roobol | I.R. de Waard

Colofon

© RIVM 2019

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

DOI 10.21945/RIVM-2019-0101

L.P. Roobol (auteur), RIVM
I.R. de Waard (auteur), RIVM

Contact:
Lars Roobol, larsroobol@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie VWS

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

Publiekssamenvatting

Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden

Het RIVM heeft aanvullend onderzoek gedaan naar de leveringszekerheid van diagnostische en therapeutische radionucliden voor Nederland en naar de effecten van het niet bouwen van de Pallas reactor, de beoogde opvolger van de HFR.

Radioactieve stoffen kunnen worden gebruikt om een diagnose te stellen. Ook kunnen ze verschillende soorten kanker behandelen of pijn bestrijden bij terminale patiënten, zogenoemde therapeutische radionucliden. De meeste medische radionucliden worden in Europa gemaakt in zes kernreactoren, waarvan er één in Nederland staat (de HFR). Op één reactor na zijn deze installaties op gevorderde leeftijd en zullen ze vroeg of laat moeten sluiten.

De markt is op dit moment fragiel: als één grote reactor of één van de gespecialiseerde laboratoria onverwacht uitvalt, kunnen op wereldschaal leveringsproblemen ontstaan. Bij een onverwachte uitval kunnen de overige reactoren de vraag lang niet altijd opvangen, wat de leveringszekerheid voor de wereld (en dus ook voor Nederland) vrij onzeker maakt. Dat geldt zowel voor diagnostische als therapeutische radionucliden.

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8% jaarlijkse stijging van de vraag in de opkomende economieën.

De groei in de omzet van de therapeutische isotopen zal veel hoger zijn. Bij een vraaggroei voor lutetium-177 van 7% per jaar bijvoorbeeld zijn er al binnen vijf jaar tekorten te verwachten. Om de productieketen van medische radionucliden toekomstbestendig te maken, is een overgang nodig naar een prijsstelling nodig die alle kosten in de keten dekt.

In het afgelopen jaar is er meer duidelijkheid gekomen over de aanbodkant van de productie van medische radionucliden. Er zijn initiatieven gaande in Duitsland, Frankrijk en België om de bestaande productiecapaciteit voor medische radionucliden te vergroten en nieuwe capaciteit te bouwen. Zelfs wanneer al deze initiatieven slagen, zullen zij echter niet de productiecapaciteit kunnen vervangen van de reactoren in België (BR2) en Nederland (HFR) die op termijn gaan sluiten.

De Europese Commissie heeft onlangs de voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen laten onderzoeken. Die studie concludeert dat het, ondanks de genoemde initiatieven, nodig is in de EU nóg een reactor te bouwen om de EU zelfvoorzienend te laten blijven en tekorten op wereldschaal te voorkomen. De studie wijst Pallas hiervoor aan als de gereede kandidaat om de benodigde productiecapaciteit in de komende decennia te garanderen.

Nederland is in de unieke positie dat een groot deel van de leveringsketen binnen eigen land aanwezig is: van onderzoek en ontwikkeling, via productie van radionucliden tot de verwerking daarvan tot radiofarmaceutische producten. Hierdoor heeft Nederland ook een goede positie om het land te blijven waar nieuwe radiofarmaceutische producten ontwikkeld worden. De nabijheid van academische

ziekenhuizen, een reactor, gespecialiseerde laboratoria dragen daaraan bij.

Mocht de HFR sluiten zonder dat de Pallas-reactor wordt gerealiseerd, dan verliest Nederland haar positie binnen die leveringsketen. De kans is dan groot dat de radiofarmacie haar werk van Petten naar het buitenland zal verplaatsen.

Daarnaast zal dit grote en negatieve gevolgen hebben voor de (lokale) werkgelegenheid in de nucleaire sector: een derde van de mensen die in Nederland in de nucleaire sector werken en ongeveer 1000 bij toeleveranciers zullen hun baan verliezen. De nucleaire kennisinfrastructuur zal hieronder lijden. Ook vervallen dan de diensten die vanuit Petten worden geleverd aan de nucleaire industrie, andere industrietakken en overheden.

Kernwoorden: isotopen, medische radionucliden, diagnostiek, therapie, reactor, deeltjesversneller, leveringszekerheid, werkgelegenheid

Synopsis

Projected market demand and guaranteed supply of medical isotopes

Radioactive substances can be used for making a diagnosis. There are also radioactive substances that can treat various sorts of cancer, the so-called therapeutic radio-isotopes. Most of these medical isotopes are made in Europe, in six nuclear reactors, one of which is located in the Netherlands (Petten). All but one reactor are advanced in age and sooner or later they will have to be closed.

If only one reactor were to close, there could already be shortages in the supply. It is likely that the existing reactors cannot absorb the increased demand, if one of them would close. This makes the guaranteed supply for the world (and therefore also for the Netherlands), rather unsure.

The demand for diagnostic scans is projected to grow with 5 to 8 per cent per year. The growth in turnover of therapeutic isotopes will be many times higher than that. There are no good analyses available to determine how much higher exactly. The market for Lutetium-177 will probably grow with 7% per year, this will lead to shortages within 5 years.

RIVM has done research on the guaranteed supply of both diagnostic and therapeutic isotopes for the Netherlands. This depends on various factors, one of them is the available reactor production capacity. There are initiatives in Germany, France and Belgium to increase the producing capacity of medical isotopes. Even if all these initiatives succeed the capacity is not large enough to cover the current capacity of the reactors in Belgium (BR2) and the Netherlands (HFR) which will close in the near future.

The European Commission has stated that one new reactor is needed to cover the demand. The initiative in the Netherlands for the replacement of the HFR (PALLAS) is stated as a candidate to increase the producing capacity.

The Netherlands has a unique position, it does not only has a reactor but also has the laboratory to produce the radiopharmaceuticals to be used in hospitals. The knowledge and infrastructure among this is also unique.

If the HFR will close and PALLAS will not be developed this will have great consequences for the knowledge and employment in the nuclear industry within the Netherlands.

This research is a complement to earlier reports by RIVM about the current state and projected future of medical isotopes in the Netherlands (July 2017 and August 2018).

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

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

- 1.1 Achtergrond en aanleiding — 13
- 1.2 Onderzoeksvragen — 13
- 1.3 Doel van het onderzoek — 14

2 Vraag en aanbod — 15

- 2.1 Inleiding — 15
- 2.2 Vraag en aanbod van diagnostische medische radionucliden — 16
 - 2.2.1 Inleiding — 16
 - 2.2.2 Molybdeen-99 — 16
 - 2.2.3 Ontwikkelingen m.b.t. molybdeen-99 in 2018-2019 — 19
 - 2.2.3.1 België — 19
 - 2.2.3.2 Frankrijk — 21
 - 2.2.3.3 Duitsland — 21
 - 2.2.3.4 Verenigde Staten — 22
 - 2.2.3.5 Canada — 24
 - 2.2.4 Voorzieningszekerheid van molybdeen-99 — 26
- 2.3 Vraag en aanbod van therapeutische medische radionucliden — 26
 - 2.3.1 Inleiding — 26
 - 2.3.2 Iridium-192 — 26
 - 2.3.3 Holmium-166 — 27
 - 2.3.4 Lutetium-177 — 27
 - 2.3.5 Radium-223 — 29
 - 2.3.6 Actinium-225 — 29
 - 2.3.7 Productiecapaciteit voor medisch therapeutische radionucliden — 30
- 2.4 Alternatieve radionucliden en alternatieven voor nucleaire geneeskunde — 31
- 2.5 Full Cost Recovery — 33
- 2.6 Algemene opmerkingen over productiecapaciteit van reactoren — 34

3 Voorzieningszekerheid — 37

- 3.1 Weesgeneesmiddelen, commerciële prijsstelling en magistrale bereiding — 37
 - 3.1.1 Weesgeneesmiddelen — 37
 - 3.1.2 Commerciële prijsstelling — 37
 - 3.1.3 Magistrale bereiding — 38
 - 3.1.4 In andere landen waargenomen strategieën om voorzieningszekerheid te verhogen — 39
 - 3.1.5 Gevolgen van het niet realiseren van het Pallas project voor de leveringszekerheid — 41

4 Kennis en werkgelegenheid — 43

- 4.1.1 Werkgelegenheid op de Petten site — 43
- 4.1.2 Verwachting voor de komende jaren — 43
- 4.1.3 Indirecte werkgelegenheid en positie in de regio — 44
- 4.1.4 Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland — 45
- 4.1.5 Mogelijke effecten van het niet realiseren van het Pallas project voor werkgelegenheid en nucleaire kennisinfrastructuur — 46

5	Conclusies — 47
	Literatuur — 49
	Bijlage — 51

Samenvatting

Medische radionucliden kunnen worden gebruikt voor zowel diagnostisch onderzoek als voor therapie. Diagnostische onderzoeken gebeuren voor een groot deel met in reactoren geproduceerd molybdeen-99/technetium-99m.

In het afgelopen jaar is er meer duidelijkheid gekomen over de ontwikkeling van de (nieuwe) initiatieven om molybdeen-99/technetium-99m te produceren in België, Canada, Duitsland, Frankrijk en de Verenigde Staten. Dit heeft niet geleid tot het bijstellen van de conclusies uit ons rapport van 2018:

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8% jaarlijkse stijging van de vraag in de opkomende economieën.

Aan de aanbodkant zijn kanttekeningen te maken: het door de producenten zelf aangegeven tijdspad voor het in productie gaan van nieuwe initiatieven is over het algemeen genomen te ambitieus. Of de nieuwe spelers ook daadwerkelijk op de aangegeven tijdstippen de hoeveelheden kunnen produceren die zij opgeven, is onzeker.

Bijna alle productiereactoren in de wereld worden gesubsidieerd door overheden. Dit kan invloed hebben op de kosten van de geproduceerde producten. Voor molybdeen-99 geldt dat dit vaak onder de daadwerkelijke kostprijs wordt verkocht. In 2012 is er een convenant opgesteld om te streven naar kostendekkende verkoop van molybdeen-99 aan de markt. Dit staat bekend als Full Cost Recovery (FCR).

Er vindt geleidelijk een verschuiving plaats naar FCR. De OECD-NEA heeft de bestralingsfaciliteiten en verwerkers verzocht in hun self-assessment hun vooruitgang richting FCR te schatten. Er zijn stappen voorwaarts te melden maar het proces verloopt traag.

FCR is afhankelijk van vele factoren; o.a. de economie, het wereldwijde aanbod en de mate van overheidsfinanciering. Het berekenen van realistische prijzen voor molybdeen-99/technetium-99m en de distributieketen wordt door de bestaande wereldwijde producenten belangrijk gevonden. Een solide business case is gebaseerd op het minimaal terugverdienen van de gemaakte kosten.

Of en hoe snel FCR wordt ingevoerd hangt van een aantal factoren af, waaronder, de mate waarin er overheidssteun is, of er naast de productie van medische isotopen ook andere inkomsten zijn en of het gaat om bestaande of nieuwe initiatieven. Het blijft onzeker of alle faciliteiten zullen overgaan naar FCR en op welke termijn.

Marktanalyses laten zien dat het wereldwijde marktaandeel van nucleaire therapie (inclusief brachytherapie) ten opzichte van alle diagnostische en therapeutische nucleaire verrichtingen is gestegen van 4% in 2013 tot 12% in 2016. De voorspelling is dat in 2019 dit marktaandeel gestegen is tot 20% en tot 60% in 2030. De succesvolle ontwikkeling van radium-223 Xofigo draagt bij aan de interesse voor therapeutische radio-isotopen van huidige en nieuwe spelers op de

markt. De nieuwe behandelingen met lutetium-177 en alfa-emitters als actinium-225 hebben de potentie om een groot deel van de therapeutische markt in te nemen.

Reactoren produceren naast molybdeen-99 ook een lange reeks (meer dan 50) andere radionucliden, in kleinere hoeveelheden. Ze werken genezend, levensverlengend, of pijn bestrijdend. Veruit de meeste van deze radionucliden kunnen op dit moment niet geproduceerd worden met versnellers. Er zijn geen nauwkeurige analyses beschikbaar van de voorziene productiecapaciteit voor therapeutische radionucliden voor de komende 10 jaar, zoals die voor molybdeen-99 wel voorhanden zijn. Het betreft namelijk een groot aantal radionucliden en ieder daarvan heeft een eigen leveringsketen met specifieke afhankelijkheden en kwetsbaarheden.

Wel is duidelijk dat actinium-225 erg lastig te verkrijgen is, de wereldproductie is voldoende voor slechts enkele honderden patiënten per jaar. Er zijn nieuwe productiefaciliteiten nodig mocht dit radionuclide daadwerkelijk op grotere schaal gebruikt gaan worden.

De situatie met radium-223 is gunstiger, de levering is op het huidige niveau verzekerd voor de komende 10 jaren. Het is onbekend of de markt ook een groeiende vraag naar dit radionuclide aankan.

De markt voor lutetium-177 is groeiende. Er valt efficiëntie-winst te behalen bij bepaalde reactoren, zeker als zij bereid zijn lutetium-177 te gaan produceren ten koste van andere bestralingsactiviteiten. Maar mocht de verwachte groei van 7% per jaar werkelijkheid worden, zullen er ondanks dat al binnen enkele jaren tekorten ontstaan.

Bijna alle reactoren in Europa die isotopen voor medische doeleinden kunnen maken zijn 45 jaar of ouder. Deze bieden geen zekere aanvoer van isotopen in de komende tien jaar, vanwege hun hoge leeftijd. Uitzonderingen hierop zijn 1) de Duitse reactor Forschungsreaktor München (FRM-II) en 2) de toekomstige Franse reactor Réacteur Jules Horowitz (RJH).

De FRM-II is nog jong en geoptimaliseerd voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Men produceert routinematig lutetium-177 en holmium-166. Vanaf 2021 verwacht men ook molybdeen-99 te kunnen leveren. De productiecapaciteit voor het maken van medische radio-isotopen blijft echter beperkt omdat (1) het doen van wetenschappelijk onderzoek het hoofddoel is en (2) de reactor maar 180 dagen per jaar beschikbaar is voor bestralingen.

De Jules Horowitz Reactor is nog in aanbouw, en het project kent nog de nodige onzekerheden. Men verwacht vanaf eind 2025 molybdeen-99 te kunnen leveren. Ten opzichte van vorig jaar is de verwachte datum van eerste levering met een jaar opgeschoven. Ook verwacht men therapeutische radionucliden te gaan leveren, maar daar zijn geen concrete plannen voor. Een en ander is ook afhankelijk van de andere aanvragen voor bestraling (onderzoek naar reactormaterialen) en de prijs die de radionucliden zouden kunnen opleveren.

Een innovatief initiatief (Smart/Lighthouse, van IRE in Fleurus) om molybdeen-99 te produceren met een versneller heeft onlangs subsidie

ontvangen van de regering van België. IRE verwacht in 2025 molybdeen-99 te kunnen leveren. Gezien de mate waarin het concept "bewezen technologie" is, lijkt dit een optimistische schatting.

De meeste reactoren en Hot Cell laboratoria die medische radionucliden produceren en verwerken zijn oud. Zolang de huidige productiecapaciteit voor radionucliden niet vervangen is door voldoende nieuwe installaties blijft de voorzieningszekerheid van medische radionucliden, zowel voor diagnostiek als voor therapie, niet gegarandeerd.

De markt is op dit moment fragiel: onverwachte uitval van één grote reactor, of één groot hot cell laboratorium kan al voor leveringsproblemen op wereldschaal zorgen, zowel op het gebied van diagnostische als therapeutische radionucliden.

Nederland is in de unieke positie dat een groot deel van de leveringsketen van radiofarmaceutische producten in eigen land aanwezig is: van onderzoek en ontwikkeling, via de productie van de radionucliden tot de verwerking van deze radionucliden tot radiofarmaceutische ingrediënten en producten.

Het bestrijken van een groot deel van de leveringsketen maakt ook dat Nederland een relatief goede positie heeft om het land te blijven waar nieuwe radiofarmaceutische producten ontwikkeld worden. De nabijheid van academische ziekenhuizen, een reactor, Hot Cell laboratorium en GMP laboratoria speelt daarbij een grote rol.

Mocht de HFR sluiten zonder dat de Pallas reactor gerealiseerd wordt, dan verliest Nederland haar positie binnen die leveringsketen. Als de bestraler wegvalt, is de kans namelijk groot dat ook de radiofarmaceut het werk naar het buitenland zal verleggen.

Het niet realiseren van de Pallas reactor zal daarnaast grote en negatieve gevolgen hebben voor de (lokale) werkgelegenheid in de nucleaire sector (verlies van ongeveer 1000 banen op de Petten site, en ongeveer hetzelfde aantal bij toeleveranciers). Ook zullen er in het algemeen grote negatieve gevolgen voor de nucleaire kennisinfrastructuur in ons land zijn, omdat ongeveer een derde van de mensen die in de nucleaire sector werken in Petten werkzaam zijn. Dit, samen met het verlies aan fysieke infrastructuur betekent dat de dienstverlening aan de nucleaire industrie, andere industrietakken en overheden zal ophouden.

De voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen heeft recentelijk aandacht gekregen van de Europese Commissie, waarbinnen men wil komen tot een *(European) Strategic Agenda for Medical, Industrial and Research Applications of nuclear and radiation technology (SAMIRA)*. Een studie uitgevoerd in dit kader concludeert dat ondanks de nu lopende initiatieven tot vergroten van bestaande productiecapaciteit voor medische radionucliden en het bouwen van nieuwe productiecapaciteit, het nodig is dat er nog een reactor bijgebouwd wordt binnen de EU om de zelfvoorzienendheid van de EU te garanderen en om tekorten op wereldschaal aan medische radionucliden te voorkomen. De studie wijst Pallas aan als de gerede kandidaat om de benodigde productiecapaciteit in de komende decennia te garanderen.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond en aanleiding

In 2017 en 2018 is in opdracht van het ministerie van VWS en de Hoogambtelijke Werkgroep nucleair landschap door het RIVM onderzoek gedaan naar de leveringszekerheid van diagnostische en therapeutische isotopen voor Nederland. Dit heeft geresulteerd in de rapporten 'Productie en het gebruik van medische radio-isotopen in Nederland' (2017) en 'Markontwikkeling en leveringszekerheid voor medische isotopen' (2018). In aanloop naar nadere besluitvorming over de Pallas reactor in Petten, als beoogde opvolger van de Hoge Flux Reactor voor o.a. de productie van medische radionucliden, heeft het ministerie van VWS gevraagd laatste ontwikkelingen op dit gebied te onderzoeken en de uitkomsten van eerdere rapporten op basis daarvan te updaten.

1.2 Onderzoeksvragen

- Wat zijn de laatste ontwikkelingen in de vraag naar medische isotopen en het aanbod, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen diagnostische en therapeutische isotopen? Voor wat betreft de aanbodzijde graag in het bijzonder aandacht voor de initiatieven in België (Lighthouse), Frankrijk (JHR), Duitsland (FRM-II), Canada (ARTMS, TRIUMF) en de Verenigde Staten (Shine).
- Zijn er ontwikkelingen op het gebied van alternatieve diagnose- of behandelmethoden voor het gebruik van medische isotopen?
- Wat zouden de gevolgen zijn van het niet doorgaan van Pallas voor de (Europese) leveringszekerheid van medische isotopen en welk effect zou dit op prijs van medische isotopen kunnen hebben?
 - Is er een tekort aan medische isotopen zonder Pallas of is dit later te verwachten? En op welke termijn?
 - Hoe hebben andere landen hun voorzieningszekerheid geregeld?
 - Wat is de meerwaarde van het hebben van een binnenlandse reactor? Kunnen er afspraken gemaakt worden met andere landen/initiatieven zodat de leveringszekerheid voor Nederland blijft geborgd?
 - Wat zijn de mogelijkheden voor het sluiten van goede commerciële contracten met een of meerdere bidders, om in tijden van tekorten voorrang te krijgen? Kan er meer inzicht gegeven worden in deze contracten en de zekerheden die dit biedt?
- Wat zouden de gevolgen zijn van het niet doorgaan van Pallas voor de kennisinfrastructuur en werkgelegenheid op nucleair gebied die we momenteel in Nederland hebben?
- Hoe ziet de marktstructuur van de productie van medische isotopen eruit, van target- supplier tot aan ziekenhuis/patiënt?
 - Kan geschetst worden hoe de productieketen werkt, welke spelers actief zijn, wie het intellectueel eigendom van radiofarmaca heeft, wie-wie contracteert, wat de rol van verzekeraars en ziekenhuizen is, etc.?

- o Wat zijn de kwetsbaarheden van de verschillende schakels in de keten?

1.3 Doel van het onderzoek

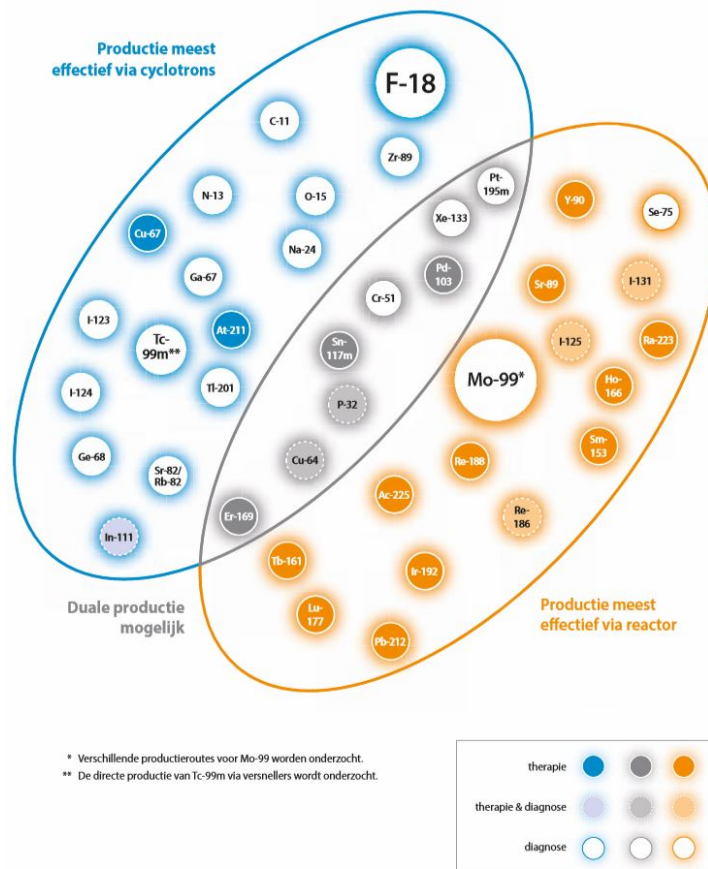
Doel van het onderzoek is om, voortbouwend op de eerdere rapportages uit 2017 en 2018, een actueel beeld te verkrijgen over de voorzieningszekerheid van medische radionucliden. Er wordt geïnventariseerd hoe de productiecapaciteit (aanbod) en de vraag naar medische radionucliden zich ontwikkelen, waarbij er onderscheid gemaakt wordt tussen medische radionucliden gebruikt voor diagnostische en voor therapeutische doeleinden. Het onderzoek heeft ook als doel om helder te krijgen welke alternatieven er voorhanden zijn als een bepaald medisch radionuclide tijdelijk niet verkrijgbaar is. Tenslotte is doel van dit onderzoek om helder te krijgen wat de gevolgen zijn voor de (Europese) leveringszekerheid van medische radionucliden indien de Pallas reactor niet gerealiseerd zou worden. Daarbij worden ook de gevolgen voor de kennisinfrastructuur en de economie geschetst.

2 Vraag en aanbod

2.1 Inleiding

In dit rapport maken wij onderscheid tussen 2 groepen medische radionucliden: de diagnostische en de therapeutische.

Veel mensen hebben wel eens een “scan” nodig in het ziekenhuis, om uit te vinden wat er met hen aan de hand kan zijn: dat helpt een arts om een diagnose te stellen. Soms is een echografische scan (ultrageluid), een MRI-scan (magnetisme), of een röntgen- of CT-scan (röntgenstraling) voldoende, bijvoorbeeld om een botbreuk vast te stellen. Maar voor bepaalde, moeilijker te onderscheiden zaken zoals (de activiteit van) tumoren in het lichaam, en uitzaaiingen, zijn radioactieve stoffen nodig. Jaarlijks laten er in de wereld tientallen miljoenen mensen een diagnostische scan maken met deze medische radionucliden, waarvan technetium-99m (afkomstig van een molybdeen generator) en fluor-18 veruit de meest toegepaste nucliden zijn in de diagnostiek. Iedere soort scan en iedere soort radioactieve stof heeft zijn eigen voor- en nadelen, het is de afweging van de arts om te beslissen wat het beste is in elk individueel geval.



Figuur 1: reactor- en versneller isotopen [1]

Ook maken wij in dit rapport onderscheid tussen 2 manieren om medische radionucliden te produceren: met kernreactoren en met deeltjesversnellers. Voor de verschillende productiemogelijkheden zie ook voorgaande RIVM-rapporten. Iedere radioactieve stof kent zijn eigen medische toepassing, en slechts weinig medische radionucliden zijn zowel door een kernreactor als door een deeltjesversneller te produceren. Beide productietechnieken moeten dus in stand worden gehouden, willen we het hele palet aan medische radionucliden kunnen leveren en gebruiken.

Figuur 1 op de vorige bladzijde geeft een impressie van de belangrijke medische radionucliden die op dit moment worden gebruikt (en/of in ontwikkeling zijn), en met welke techniek deze nucliden te produceren zijn. [1] Het radionuclide actinium-225 is in dit diagram aan de kant van de "reactornucliden" geplaatst, terwijl uit onze verkenning blijkt dat deze stof in theorie ook met deeltjesversneller van hoge energie geproduceerd kan worden. Tot nu toe is alle beschikbare actinium-225 in de wereld met reactoren geproduceerd.

2.2 Vraag en aanbod van diagnostische medische radionucliden

2.2.1

Inleiding

Wij hebben al gezien dat binnen de diagnostiek eigenlijk vooral de stoffen technetium-99m en fluor-18 worden gebruikt. Het radionuclide fluor-18 is gemakkelijk te produceren met een cyclotron (een deeltjesversneller). Als een ziekenhuis er een heeft staan kan het de regio bedienen. Omdat er geen bedreigingen voor de leveringszekerheid van deze stof gevonden zijn, laten wij deze verder buiten beschouwing.

Wij concentreren ons daarom op technetium-99m, of liever gezegd op molybdeen-99. Het vervalproduct van molybdeen-99 is technetium-99m, en dat is de stof die in de ziekenhuizen gebruikt wordt voor de diagnostische scans. [2, 3]

Technetium-99m geeft per diagnostische scan een van de laagste stralingsdoses af en is daarmee zeer veilig voor de patiënt [4]. Molybdeen-99, vervalt met een halveringstijd van 66 uur naar technetium-99m. Dat maakt dat het efficiënt over de hele wereld getransporteerd kan worden. Ook heeft technetium-99m gunstige chemische eigenschappen waardoor het gemakkelijk aan allerlei moleculen gekoppeld kan worden die het radionuclide door het lichaam heen transporteren en op de juiste plek afleveren. Dat alles bij elkaar heeft technetium-99m tot het meest populaire medisch beeldvormende (diagnostische) radionuclide gemaakt.

2.2.2

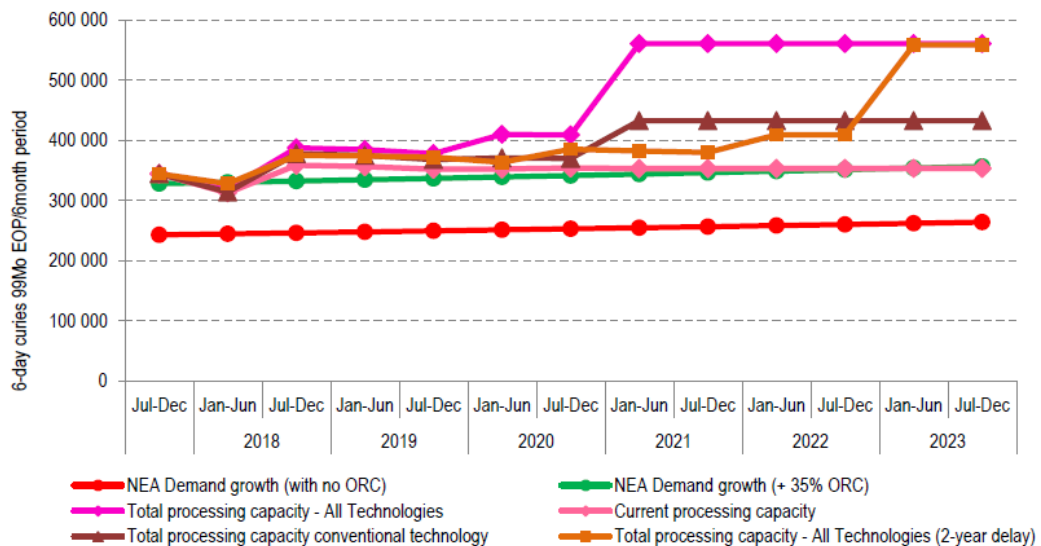
Molybdeen-99

De groei van de vraag naar molybdeen-99 blijft volgens de nieuwste inzichten onveranderd op 0,5 % voor de bestaande markt en 5% voor de ontwikkelende markt. [3, 5]. Uitgaande van deze stijgingen is de geschatte benodigde hoeveelheid molybdeen voor de wereldmarkt 9400

6-dagen curie¹ aan molybdeen-99 per week [4] (of 244.400 per 6 maanden, zie Figuur 2).

De OECD-NEA heeft in 2018 in hun rapport [4] drie scenario's voor de vraag en productiecapaciteit uitgewerkt, de resultaten zijn getoond in Figuur 2. Het betreft de volgende scenario's:

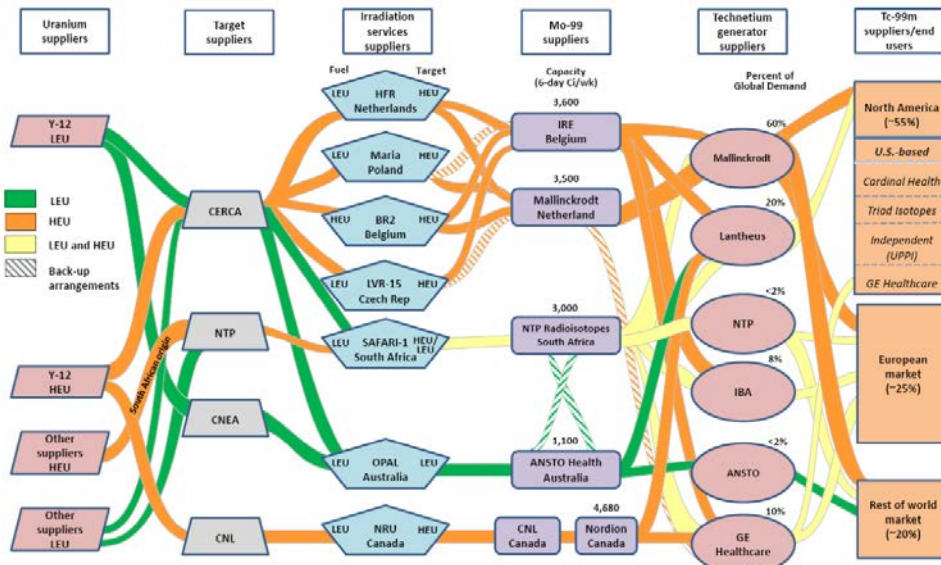
- A: huidige operationele bestralings- en processingcapaciteit.
- B: voegt de nieuwe initiatieven toe. Hierbij is voor de niet-reactor initiatieven een slagingspercentage van 50% aangehouden om operationeel te zijn op het door hen aangegeven tijdstip.
- C: scenario B, maar met 2 jaar vertraging. Dit omdat is gebleken dat de planning van de meeste initiatieven te ambitieus is. De +35% is de capaciteit waarvan wordt verwacht dat er te allen tijde aan de vraag kan worden voldaan, ook bij tijdelijke ongeplande stilstand van een van faciliteiten.



Figuur 2: Scenario's voor de vraag en de productiecapaciteit [4]

In de afgelopen jaren is ons gebleken dat het door de producenten zelf aangegeven tijdspad voor het in productie gaan over het algemeen genomen te ambitieus is. Of de nieuwe spelers ook daadwerkelijk op de aangegeven tijdstippen de hoeveelheden kunnen produceren die zij opgeven, is ook onzeker. [2, 3] Daarom is het wijs om vooral van conservatieve prognoses uit te gaan bij de beoordeling of er ook in de toekomst voldoende aanbod is om aan de vraag te voldoen.

¹ In de handel in molybdeen-99 meet men de hoeveelheid radioactiviteit in "6 dagen curie". Omdat molybdeen-99 relatief snel vervalt en de hoeveelheid ieder uur lager wordt (na 66 uur is nog maar de helft van de beginhoeveelheid over), zit in deze maat ook het tijdstip waarop de radioactiviteit wordt gemeten. Dat is 6 dagen nadat het materiaal is geproduceerd. Na ongeveer 6 dagen worden de stoffen namelijk aan de ziekenhuizen geleverd. Het is de hoeveelheid radioactief molybdeen-99 die minimaal nog over is bij levering.



Figuur 3: Belangrijkste spelers bij het maken van molybdeen-99 met kernreactoren (situatie 2016) [2]

Figuur 3 toont een (alweer wat ouder) schema dat in een RIVM-rapport uit 2017 is gepresenteerd. [2] Het vat samen hoe complex de leveringsketen van molybdeen-99 is. Het laat ook zien waar de zwakke plekken in het systeem zitten: bijna alle reactoren die molybdeen-99 leveren zijn oud en zullen op middellange termijn hun deuren sluiten. Twee van die oude reactoren, de BR2 in Mol (België) en de HFR in Petten leveren samen ongeveer 60% aan de wereldbehoefte aan molybdeen-99.

En ongeveer 2/3 van al het molybdeen-99 wordt verwerkt in slechts twee laboratoria, de een in Petten en de ander in Fleurus in België. Langdurige uitval van een van beide reactoren of laboratoria zou op dit moment ernstige gevolgen voor de levering van molybdeen-99 in de wereld hebben.

Tabel 1 laat de belangrijkste kengetallen zien voor de Europese reactoren die molybdeen-99 produceren, of dat willen gaan doen. [5] De tabel laat slechts de productiecapaciteit voor molybdeen-99 zien; de productiecapaciteit voor therapeutische medische radionucliden heeft daar geen 1-op-1 relatie mee.

Tabel 1: molybdeen-99 producenten in Europa en hun productiecapaciteit [5]

Reactor	Com-mis-sio-ning	Thermal power (MW)	Start of 99Mo produc-tion	Normal operating days/year	Anticipated 99Mo production weeks/year	Expected available capacity per week (6-day Ci 99mo)	Expected available capacity per year (6-day Ci 99mo) by 2022	Estimated end of operation
BR-2	1961	60	NA	147	21	7 800	163 800	At least until 2026
HFR	1961	45	NA	275	39	6 200	241 800	2024
LVR-15	1957	10	NA	210	30	3 000	90 000	2028
MARIA	1974	30	NA	200	36	2 700	95 000	2035
FRM-II	2005	20	2019	240	32	2 100	67 200	2054
JHR	2021	70-100	2023	220	24	4 800	115 200	2081

Dit laat zien dat de HFR en de BR2 inderdaad elk een productiecapaciteit van meer dan 100% van de Europese vraag naar molybdeen-99 hebben, en samen ongeveer 60% van de wereldbehoefte kunnen dekken. Elk van beide reactoren is op hoge leeftijd en dient op termijn van 5-10 jaren vervangen te worden [4, 5].

2.2.3 Ontwikkelingen m.b.t. molybdeen-99 in 2018-2019

2.2.3.1 België

Myrrha

In september 2018 kwam in het nieuws dat de Belgische regering ruim een half miljard gaat investeren in nucleaire infrastructuur voor onderzoek en productie van medische radionucliden. [6]

558 miljoen euro gaan in de periode 2019-2038 naar een nieuwe experimentele onderzoeksreactor, Myrrha, te plaatsen bij het Studiecentrum voor Kernenergie (SCK-CEN) te Mol. Myrrha staat voor Multi-purpose hYbrid Research Reactor for High-tech Applications en wordt een reactor voor onderzoek naar materialen voor de nieuwe generaties kerncentrales, en naar methoden om kernafval "op te branden". Ook is het mogelijk om therapeutische medische radionucliden te produceren in deze reactor. Myrrha zal niet voor 2037 in bedrijf komen.

Bijzonder is dat deze reactor lood-bismut gekoeld is, en te weinig uranium bevat voor het in stand houden van een neutronen kettingreactie: hij is "sub-kritisch". Om de reactor aan de gang te houden moeten er van buiten extra neutronen aangevoerd worden, en die worden losgemaakt door een stroom protonen met hoge energie, uit een grote deeltjesversneller. Zet men de versneller uit, stopt ook de kettingreactie in de reactor binnen een fractie van een seconde. Deze

versneller, die protonen met een energie van 100 MeV (mega-elektronvolt) levert, moet vanaf 2027 operationeel zijn. De periode 2027-2037 wordt gebruikt om de versneller uiteindelijk naar een energie van 600 MeV te brengen.

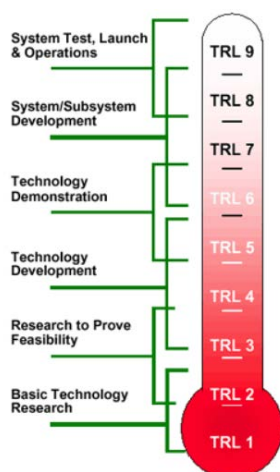
De versnelde protonen kunnen niet alleen gebruikt worden om de benodigde extra neutronen voor deze sub-kritische reactor te produceren, zij zijn ook te gebruiken voor allerlei onderzoek (atoomfysica, kernfysica, astrofysica en biologie) en voor de productie van medische radionucliden.

Er zijn geen concrete plannen bekend voor het produceren van medische radionucliden met Myrrha. Gezien de zeer lange duur van het project, en het feit dat dit een unieke reactor wordt, gebaseerd op een geheel nieuw concept, en de onzekerheden die dat met zich meebrengt, heeft de markanalyse voor medische radionucliden op middellange termijn nog geen rekening te houden met dit project.

Smart (Lighthouse)

in september werd ook bekend dat België in de periode 2019-2020 52 miljoen euro investeert in het Smart project, te plaatsen bij het Instituut voor Radio-Elementen (IRE) te Fleurus. Smart staat voor Source of Medical Radioisotopes en is een samenwerking tussen IRE en het Nederlandse bedrijf ASML, dat een nieuwe techniek heeft bedacht om molybdeen-99 te produceren met een versneller gebaseerd op een vrije-elektronenlaser. In Nederland is het project onder de naam *Lighthouse* gepresenteerd. Zie voor meer over Lighthouse onze eerdere rapporten uit 2017 en 2018. [2, 3]

IRE verwacht in 2025 met de productie van molybdeen-99 volgens deze nieuwe techniek te kunnen beginnen. De nu geplande installatie zal uitsluitend molybdeen-99 gaan produceren, geen andere medische radionucliden. IRE en ASML verwachten met één Lighthouse unit in ongeveer 10-15% van de wereldbehoefte aan molybdeen-99 te kunnen voorzien. Als de eerste unit zichzelf bewezen heeft, heeft IRE het voornemen om nog een tweede productie-unit te bouwen. [7]



Figuur 4: De NASA technology readiness level (TRL) schaal (Wikipedia)

Het Smart project stond in de zomer van 2018 nog op technology readiness level 4 (afzonderlijke componenten zijn “bewezen technologie”, zie Figuur 4). Volgens eigen planning [7] zullen medio 2020 de technische specificaties klaar zijn, kan eind 2022 de installatie beginnen en kan de faciliteit in 2025 al op volle capaciteit produceren. Deze planning zien wij als optimistisch, het biedt geen ruimte voor tegenslagen terwijl er toch nog het een en ander ontwikkeld zal moeten worden.

In de rapporten van de OECD/NEA (zie [4] voor het laatste rapport uit de serie) wordt nog geen rekening gehouden met de door IRE voorziene productiecapaciteit vanaf 2025. Onze verwachting is dat als er meer zekerheid komt over het slagen van het Smart project, dit wel zal gebeuren.

2.2.3.2 Frankrijk

De Jules Horowitz Reactor (JHR) is sinds 2009 in aanbouw in Cadarache (Frankrijk). Het is een onderzoeksreactor gebouwd voor het testen van materialen en voor het produceren van medische radionucliden. De verwachting is dat deze reactor, ondanks dat men extra investeert om e.e.a. te versnellen, pas medio 2022 voor het eerst kritisch zal worden (uranium gaat splijten). [8] Als de reactor voldoende is getest zal men een half jaar later de bestralingssystemen gaan testen, waaronder een systeem waarmee molybdeen-99 geproduceerd kan worden uit uranium. De inschatting is dan dat men in 2024 met de productie van molybdeen-99 kan beginnen en in de tweede helft van 2025 de maximale capaciteit kan leveren. [8] Ten opzichte van vorig jaar is de verwachte datum van eerste levering met een jaar opgeschoven.

De JHR verwacht jaarlijks 115.200 6-dagen curie molybdeen te kunnen leveren. Dat is heel veel (de wereldvraag is ongeveer 500.000 per jaar), maar het betreft maar 70% van de molybdeen productiecapaciteit van de BR2 in Mol (België) en slechts 50% van de capaciteit van de HFR in Petten.

De JHR zal aanvankelijk alleen radionucliden produceren die met splijting van uranium-235 te maken zijn: molybdeen-99, jodium-131 en xenon-133. Alleen voor molybdeen-99 is een verwacht productiecijfer afgegeven.

Er zijn op dit moment geen concrete plannen om met de JHR neutronen-activeringsproducten als iridium-192, holmium-166, lutetium-177, radium-223 en actinium-225 te gaan produceren, maar men sluit niet uit dat men dat ooit gaat doen. [8]

Volgens opgave zou de JHR op jaarbasis 20% van de wereld van molybdeen-99 kunnen voorzien (en 50% op tijdelijke basis bij bijvoorbeeld sluiting van andere centrales). Van de andere isotopen mikt men op een marktaandeel van 10%, met de randvoorwaarde dat de prijs die de reactor voor de isotopen kan krijgen gunstig is. [8]

2.2.3.3 Duitsland

In Garching bei München is de ForschungsReactor München (FRM-II) sinds 2005 operationeel. Op dit moment voltooit men daar een project

dat hen in staat zal stellen om naast therapie isotopen ook molybdeen-99 te produceren. Op het moment van uitkomen van dit rapport was men de apparatuur aan het installeren en valideren, ten behoeve van de vergunning. Het is voorzien dat de levering van molybdeen-99 pas in 2021 van start gaat [9].

De FRM-II verwacht jaarlijks 67.200 6-dagen curie molybdeen te kunnen leveren. Dat is 40% van de molybdeen productiecapaciteit van de BR2 in Mol (België) en bijna 30% van de capaciteit van de HFR in Petten.

2.2.3.4 Verenigde Staten

Met de sluiting van het luchtruim boven de Atlantische Oceaan in september 2001 (in verband met de aanslagen op de Twin Towers) en in maart 2010 (in verband met de uitbarsting van de Eyjafjallajökull in IJsland) stokte ook de aanvoer van medische isotopen naar de Verenigde Staten. Er was wel productie in Canada, maar de capaciteit daar was volstrekt onvoldoende om de vraag uit de VS aan te kunnen. Daar kwam nog eens de "molybdeen black-out" van 2009-2010 bij, een ongelukkige samenloop van omstandigheden waarbij reactoren ongepland uitvielen dan wel in gepland onderhoud waren, wat langdurig tot grote tekorten aan medische radionucliden op de wereldmarkt leidde. Dat alles leidde ertoe dat het opbouwen van eigen molybdeen-99 productiecapaciteit in de VS werd gestimuleerd, om zo de voorzieningszekerheid van deze stoffen groter te maken.

NorthStar

De firma NorthStar heeft een samenwerking met de Missouri University Research Reactor (MURR) een project opgestart om molybdeen-99 te maken op een innovatieve manier. Men maakt wel gebruik van een kernreactor (de MURR), maar in plaats van uranium te bestralen zoals gebruikelijk in de molybdeen-99 industrie, bestraalt men natuurlijk molybdeen. Ongeveer een kwart van natuurlijk molybdeen bestaat uit het isotoop molybdeen-98, dat bij bestraling in een reactor molybdeen-99 vormt. De eerste, op deze wijze gemaakte batches molybdeen-99 zijn inmiddels geleverd.

Een volgende stap zal zijn om het molybdeen-98 uit het natuurlijk molybdeen te verrijken, zodat men per bestraling viermaal zo veel molybdeen-99 kan maken. NorthStar claimt deze fase van het project in 2020 operationeel te hebben; wij beoordelen deze claim als (te) optimistisch.

Of het project succesvol wordt, hangt af van de volgende factoren:

- De grondstof (verrijkt molybdeen-98) is schaars en de leveringszekerheid is nog niet zeer hoog. Ook is de terugwinning van resterend molybdeen-98 uit het bestraald materiaal nog geen proces dat op industriële schaal kan worden toegepast.
- Deze productiemethode levert molybdeen-99 met een lage specifieke activiteit (lage hoeveelheid radioactieve stof per gram). Dat maakte het nodig om een nieuw type generator te ontwerpen, dat is de afgeschermd container waarin het materiaal aan de ziekenhuizen wordt geleverd. De standaard generatoren hebben ongeveer de omvang van een groot pak

melk, maar die van NorthStar, Radiogenix genaamd, is veel groter, ongeveer de omvang van een kleine kantoorwerkplek. De grote gecentraliseerde radioactieve stoffen apotheken in de VS kunnen wel met zo'n grote generator omgaan, maar het is de vraag of zoiets zou aanslaan bij de Europese apotheken, die een stuk kleiner zijn.

- Het Radiogenix concept is in 2018 toegestaan door de Food- and Drug Administration (FDA) in de VS, maar daarbij zijn wel aanvullende studies geëist. De resultaten daarvan moeten deels in de tweede helft van 2019 en deels in de eerste helft van 2020 worden opgeleverd.

De firma NorthStar wil uiteindelijk molybdeen-99 maken met behulp van een versneller.

Natuurlijk molybdeen bestaat voor 10% uit molybdeen-100, dat dan verrijkt moet worden om voldoende opbrengst te leveren bij bestraling. Door dat materiaal te bestralen met versnelde (hoogenergetische) elektronen ontstaat het gewenste molybdeen-99.

Men heeft op laboratoriumschaal laten zien dat dit idee werkt en op dit moment is men bezig met het ontwerp van de versnellerfaciliteit. Northstar claimt deze productiefaciliteit in 2021 operationeel te hebben; wij beoordelen deze claim als (te) optimistisch.

Verder is het de vraag of hun distributieconcept (Radiogenix) een wereldwijd succes zal worden. Op de Amerikaanse markt lijkt het succesvol te kunnen worden, maar de tijd moet leren of ook de Europese ziekenhuizen deze lijvige molybdeen/technetium generator willen aanschaffen.

SHINE

Het SHINE-project gebruikt een nieuwe, geavanceerde techniek, waarbij geen kernreactor nodig is: met een versneller laat men deuterium en tritium (beiden zwaardere en licht radioactieve isotopen van waterstof) op elkaar botsen, waardoor kernfusie ontstaat. Bij die fusie ontstaan helium en neutronen. Die neutronen laat men vervolgens botsen op uranium-235 met kernsplijting tot gevolg, en dat levert dan het gewenste molybdeen-99 op.

De neutronengenerator is opgeleverd en heeft 132 uur achtereenvolgens gewerkt. In de laboratoria van Los Alamos en Argonne is op laboratoriumschaal aangetoond dat de scheikundige stappen die moeten worden uitgevoerd werken en ook molybdeen-99 van dezelfde kwaliteit leveren als wanneer het molybdeen-99 in een reactor geproduceerd wordt. Ook de route van levering aan de ziekenhuizen is succesvol getest.

SHINE claimt vanaf 2021 molybdeen-99 te kunnen leveren. Omdat er nog een aantal stappen in het proces industrieel moeten worden opgeschaald, en omdat de FDA (U.S. Food and Drug Administration) het door hun geproduceerde technetium-99m nog moeten toelaten als farmaceutisch ingrediënt, beoordelen wij deze claim als te optimistisch.

Niowave

Niowave is een firma die veel heeft geïnvesteerd in voorraden van het metaal niobium, van hoge zuiverheid. Hiervan bouwen zij supergeleidende deeltjesversnellers, onder meer geschikt voor de productie van medische radionucliden.

Niowave beschiet uranium met hun supergeleidende elektronenversneller, waardoor het uranium gaat splijten. Uit de splijtingsproducten die ontstaan heeft Niowave molybdeen-99 en xenon-133 gezuiverd, als een bewijs dat de techniek werkt. Op het moment van het verschijnen van dit rapport zijn test runs uitgevoerd waarin bescheiden hoeveelheden actinium-225 wordt geproduceerd. Een en ander is nog duidelijk in het experimentele stadium, maar Niowave heeft laten zien dat hun ideeën werken.

Het zal echter nog vele jaren duren voor hun ideeën zich hebben vertaald in productie op wereldschaal. Bovendien komen niet alle ideeën tot wasdom.

U.S. Department of Energy

Eind februari 2019 heeft het Department of Energy (DoE) in de VS aangekondigd dat hun National Nuclear Security Administration (NNSA) vier bedrijven heeft geselecteerd met een programma om molybdeen-99 te maken zonder gebruik te maken van hoogverrijkt uranium. (De NNSA wil graag bedrijven stimuleren om af te zien van het gebruik van hoogverrijkt uranium, omdat daar ook kernwapens van gemaakt zouden kunnen worden).

Uit de voorsubsidie heeft de NNSA vier bedrijven gekozen voor een subsidie van maximaal 15 miljoen US-dollar elk: Niowave, NorthStar, Northwest en SHINE. [10]

2.2.3.5 Canada

In 2018 is de NRU, een reactor bij Chalk River in Canada die medische radionucliden produceerde, definitief gesloten. Deze reactor had al eerder zullen stoppen met produceren maar is nog wat langer opengehouden om de leveringszekerheid van molybdeen-99 in de wereld op een hoog peil te houden.

Het sluiten van deze reactor maakt Canada nu afhankelijk van aanvoer van radionucliden uit het buitenland, en om de continue leverantie daarvan te garanderen zijn zij zelf aan alternatieve productie aan het werken. Dat doet men bij TRIUMF, het Canadese centrum (bij Vancouver) waar al vele jaren onderzoek aan en met deeltjesversnellers (zoals cyclotrons) wordt uitgevoerd.

Men doet daar onderzoek naar de productie van technetium-99m. Technetium-99m heeft een korte halveringstijd van 6 uur, wat maakt dat men het niet over grote afstanden kan transporteren zonder grote verliezen: na een etmaal heb je nog maar een zestiende deel (6%) over van waar je mee was begonnen.

Dat is de reden dat men molybdeen-99 is gaan verkopen. Dat nuclide heeft een veel langere halveringstijd (66 uur) en kan dus wél zonder grote verliezen over de hele wereld vervoerd worden. En als het

molybdeen-99 verval, dan vormt het een nieuwe stof, technetium-99m. En dat is wat de ziekenhuizen gebruiken.

Maar het is ook mogelijk om technetium-99m te produceren voor lokaal gebruik. Dat gebeurt nu ook met het fluor-18 dat gebruikt wordt in PET (Positron Emissie Tomografie), een andere medisch beeldvormende techniek waarmee men "scans" kan maken. Fluor-18 heeft een halveringstijd van 2 uur, dat is net lang genoeg om de geproduceerde stoffen over een land als Nederland of België uit te rijden.

Bij TRIUMF gaat men uit van molybdeen-100, dat beschoten wordt met protonen (waterstofkernen) van hoge energie, versneld door een cyclotron. Bij de kernreacties die daardoor ontstaan wordt technetium-99m gevormd. [11] Men heeft in 2016 een recordproductie capaciteit behaald: met een nacht "draaien" van het cyclotron zouden ongeveer 500 patiënten bediend kunnen worden. [12]

TRIUMF is penvoerder van een consortium dat haar technologie en patenten in licentie heeft gegeven aan de firma ARTMS, net als TRIUMF gevestigd in Vancouver (Canada). ARTMS staat voor *Alternative Radioisotope Technologies for Medical Science* en geeft daarmee het basisidee achter de firma weer: men zoekt alternatieven voor reactor geproduceerde medische radionucliden. In plaats van een klein aantal reactoren en wereldwijde distributie van grote hoeveelheden medische radionucliden onderzoeken de Canadezen of het mogelijk is om in de verre toekomst iedere regio in de wereld van een versneller (cyclotron) te voorzien, en alle benodigde medische isotopen, zowel voor diagnose als voor therapie, lokaal te produceren.

Op het moment biedt ARTMS de medische radionucliden technetium-99m, gallium-68 en koper-64 (de laatste twee zijn PET²-tracers) aan. Hun productie aan technetium-99m is voldoende om hun eigen regio (British Columbia in Canada) te voorzien, maar niet meer. Zij hebben dus slechts voor hun eigen regio de voorzieningszekerheid van molybdeen-99 verhoogd. [13]

Het is nog de vraag of de wereld toe is aan een wereldwijd netwerk van cyclotrons die elk hun eigen regio bedienen met lokaal geproduceerde medische radionucliden. Wij hebben nu een aantal partijen die een hoge productie van molybdeen-99 hebben, en distributie over de hele wereld. In het systeem zit overcapaciteit ingepland, zodat men bij technische tegenslag in kan springen. De filosofie van ARTMS is dat veel partijen weinig technetium-99m produceren, en alleen lokaal distribueren. Men moet dan ook de overcapaciteit lokaal plannen, omdat men technetium-99m niet zo ver kan transporteren.

Er zijn radionucliden die om praktische en/of fysische redenen alleen met reactoren of deeltjesversnellers geproduceerd worden. En er is een klein aantal dat met beide technieken geproduceerd kan worden. ARTMS heeft nog geen plan gepresenteerd hoe zij de "reactornucliden" wil gaan produceren met cyclotrons, of welke alternatieve "versnellernucliden" zij hebben voor de reactornucliden die nu gebruikt worden. Het maken van

² Positron Emission Tomography, zie [2].

zo een omschakeling vergt vele decennia aan onderzoek en zeer grote investeringen. Het lijkt ons onrealistisch dat dit plan werkelijkheid zal worden.

2.2.4 *Voorzieningszekerheid van molybdeen-99*

De bestaande FRM-II reactor (Garching bei München, Duitsland) en de in aanbouw zijnde JHR (Cadarache, Frankrijk) zullen de totale productiecapaciteit voor molybdeen-99 in de komende 5 jaar vergroten, maar beide reactoren samen kunnen minder molybdeen-99 produceren dan de BR2 en de HFR samen. De uitbreiding van de capaciteit door FRM-II en JHR is urgent nodig voor de zekerstelling van de aanvoer van molybdeen-99 op middellange termijn maar zeker niet voldoende voor de lange termijn [4, 5, 14].

Een studie uitgevoerd in opdracht van de Europese Unie [14] concludeert dat, zelfs met de uitbreiding van de capaciteit voor molybdeen-99 van de FRM-II in Duitsland en de ingebruikname van de JHR in Frankrijk er nog een reactor nodig zal zijn die gespecialiseerd is in de productie van medische radionucliden, als de HFR en de BR2 hun deuren sluiten. Pallas werd door de experts als de meest waarschijnlijke kandidaat daarvoor gezien. Het expert panel concludeerde verder dat als zo'n reactor niet gebouwd zal worden, dat Europa niet zelfvoorzienend kan zijn, sterker nog: het zou tekorten op de wereldmarkt kunnen veroorzaken.

2.3 **Vraag en aanbod van therapeutische medische radionucliden**

2.3.1 *Inleiding*

Over vraag en aanbod van therapeutische medische radionucliden is veel minder bekend dan van molybdeen-99. Dat komt omdat molybdeen-99 zo veel gebruikt wordt en het dus zeer zichtbaar is als de levering uitvalt, wat al een paar keer aan de orde is geweest. Voor molybdeen-99 is er daarom een High Level Management Group ingesteld die werkt aan verbetering van de voorzieningszekerheid en is de OECD-NEA-rapporten gaan opstellen over het geprojecteerde wereldwijde aanbod aan molybdeen-99. [4]

Omdat de therapeutische radionucliden een zeer diverse groep zijn is het niet gemakkelijk iets dergelijks op te zetten als voor molybdeen-99. Wel is er onlangs binnen de EU meer aandacht ontstaan voor dit probleem. [5, 14] Hoewel nu onderkend wordt dat de leveringszekerheid van medisch therapeutische radionucliden goed onderzocht en zo nodig verbeterd dient te worden, blijft het op dit vlak nog bij globale rapportages en een enkele bijeenkomst.

In deze paragraaf schetsen wij de leveringsketen voor enkele belangrijke medisch therapeutische radionucliden, zodat er tenminste een kwalitatief beeld gevormd kan worden over de leveringszekerheid.

2.3.2 *Iridium-192*

Iridium is een metaal dat in de natuur uit twee isotopen bestaat: iridium-191 en iridium-193. Bij bestraling met neutronen ontstaat uit het iridium-191 het isotoop iridium-192, met een halveringstijd van ongeveer 74 dagen.

De gammastraling die het iridium-192 uitzendt wordt toegepast in de industrie voor niet-destructieve testen: bijvoorbeeld voor het controleren van lasnaden. Met de hoogenergetische gammastraling kan men ook door vrij dik metaal heen een soort "röntgenfoto" maken.

Een andere toepassing is hoog dosistempo (HDR) brachytherapie. Daarbij wordt tumorweefsel bestraald door een iridium-192 bron korte tijd in het lichaam in te brengen.

Iridium-192 wordt in twee landen routinematig geproduceerd, in Nederland (in de HFR) en in de Russische Federatie. De prijzen die op de markt voor iridium-192 betaald worden zijn vrij laag. Bovendien legt het bestralen van iridium een groot beslag op de capaciteit van de reactor, omdat het metaal veel neutronen "wegvangt" uit de kern, die anders gebruikt hadden kunnen worden voor de productie van andere, meer winstgevende, radionucliden.

Dit maakt dat het regelmatig voorkomt dat de vraag naar iridium-192 hoger is dan het aanbod. In dat geval wordt er voorrang gegeven aan de medische toepassingen, en wordt er niet, of minder geleverd aan de klanten die het voor industriële toepassingen willen gebruiken. [15]

2.3.3 *Holmium-166*

Het produceren van holmium-166 heeft geen grote invloed op de neutronen huishouding in een kernreactor, zoals dat wel geldt voor het produceren van iridium-192. Ook is het uitgangsmateriaal goed te verkrijgen, wat maakt dat men zou verwachten dat de leveringszekerheid van dit bestraalde product hoog zou moeten zijn.

Een belangrijke toepassing van holmium-166 is de bestraling van levertumoren. Hiervoor laat men de bloedvaten bij de tumor vollopen met microscopisch kleine bolletjes gemaakt van melkzuur, waaraan het holmium gebonden is. (Een vergelijkbare therapie is mogelijk met yttrium-90, dat aan microscopische kleine glazen bolletjes gebonden is).

De condities waaronder de melkzuurbolletjes bestraald worden in de reactor blijken kritisch te zijn. Het procedé werkt het beste bij relatief lage temperaturen en bij een lage intensiteit aan gammastraling.

Dat maakt dat het aantal reactoren die dit procedé onder de knie hebben beperkt is. En omdat de halveringstijd van holmium-166 ook vrij kort is (27 uur) is de afstand waarover men de stof kan transporteren ook beperkt.

Onderzoekers van de TU Delft hebben in de afgelopen jaren het productieproces geoptimaliseerd, wat ook de leveringszekerheid van het product een stuk hoger maakt. [16] Ook de FRM-II in Duitsland produceert holmium-166, nadeel van deze reactor is echter dat deze slechts 180 productiedagen per jaar heeft.

2.3.4 *Lutetium-177*

Net als molybdeen-99 kent lutetium-177 een complexe productie keten. Grofweg zijn er 5 stappen in de leveringsketen te onderscheiden:

1. Zuivering van lutetium, verrijking van lutetium-176 en productie van targets. (Engels: *cold target*)
2. Bestralers, producenten van lutetium-177 (Engels: *radioisotope*)
3. Isoleren van lutetium-177 uit bestraalde targets en in de juiste chemische vorm brengen (Engels: *radiochemical*)
4. Productie van het radiofarmaceutische product (bv. lutetium-177-octreotaat) (Engels: *radiopharmaceutical*)
5. Verkoop en levering aan ziekenhuizen door farmaceutische bedrijven

Lutetium is een zeer zeldzaam metaal in onze aardkorst, dat altijd samen gevonden wordt met andere metalen uit de lanthanidengroep, zoals yttrium, ytterbium, enzovoorts. Het dient dus gezuiverd te worden en dat gebeurt op dit moment alleen binnen de Russische Federatie, op industriële schaal althans, bij Elektrokhimprebor (EKP) en het Kurchatov instituut, met zogenaamde calutrons. Dat zijn apparaten die in en kort na de Tweede Wereldoorlog dienden om uraniumisotopen te scheiden, maar ook gebruikt kunnen worden voor andere stoffen. [17]

Deze calutrons zijn verouderd en dienen op middellange termijn vervangen te worden. Er zijn verschillende initiatieven om dit te realiseren. Binnen het publieke domein is daar echter bijna geen informatie over bekend. [15, 18]

De firma SHINE uit de Verenigde Staten, heeft een exclusieve licentie van het bedrijf Tsjechische bedrijf IOCB Prague verkregen om volgens de door hen ontwikkelde methode om lutetium-177 te scheiden uit met neutronen bestraalde ytterbium-176 plaatjes. Gezien het "technology readiness level" van zowel hun neutronenbron als de door hen te gebruiken zuiveringsmethode, en gezien het feit dat er ook een medisch validatietraject doorlopen moet worden, beoordelen wij hun claim om al vanaf 2021 dit radionuclide te kunnen leveren als zeer onrealistisch.

Er zijn een tiental reactoren in de wereld die lutetium-177 produceren, waarvan de HFR in Petten, de BR2 in Mol (België), de MURR Columbia (Missouri, Verenigde Staten) en de OPAL in Lucas Heights (bij Sydney, Australië) het grootste aandeel lijken te hebben. Lijken, omdat deze uitspraak gebaseerd is op schattingen van verschillende marktpartijen, die niet op "harde" cijfers gebaseerd zijn.

Voor het verwerken van het bestraalde targetmateriaal zijn er ook verschillende partijen op de markt, zoals bijvoorbeeld de MURR in de Verenigde Staten, ITG in Garching bei München (Duitsland) en IDB (onderdeel van Novartis) in Nederland. Het product dat zij afleveren is lutetium-177-chloride ($^{177}\text{LuCl}_2$), dat door medicijnproducenten en apothekers te verwerken (aan een eiwit te koppelen) is zodat daarmee een radiofarmaceutisch geneesmiddel ontstaat. Het voordeel dat IDB op deze markt heeft, is dat zij hun hele proces onder GMP (Good Manufacturing Practice) uitvoeren. GMP is een manier van werken die door externe partijen gecontroleerd wordt en garandeert dat de afgeleverde producten aan de hoogste veiligheidseisen voor patiënten voldoen.

Het koppelen ('labelen') van het lutetium-177-chloride aan klinisch relevante eiwitten als PSMA en octreotide gebeurt vervolgens bij farmaceutische bedrijven en apothekers in academische ziekenhuizen. Er zijn een aantal farmaceutische bedrijven die dit kunnen uitvoeren, maar voor de Nederlandse markt is Novartis op dit moment de belangrijkste aanbieder.

Het gereedgekomen radiofarmaceutisch geneesmiddel moet vervolgens verkocht en uitgeleverd worden. Er zijn een aantal grote farmaceutische bedrijven die dit doen, bv. Fujifilm (voor de Japanse markt) en Novartis (in Nederland). [15, 19]

2.3.5 *Radium-223*

Radium-223, een alfastraler, is een steeds gewilder radionuclide in de medische wereld aan het worden, omdat er steeds meer onderzoek gedaan wordt naar alfa-therapie: het behandelen van patiënten met alfastralers. Voordeel van alfastralers is dat zij veel energie afgeven, maar alleen aan hun directe omgeving. Dat betekent dat als het deeltje in de tumor kan worden afgeleverd, alleen de tumor bestraald wordt en het gezonde weefsel bijna volledig gespaard blijft.

In 2013 is Xofigo, een product van Bayer, als geneesmiddel toegelaten in de VS en de EU. Xofigo wordt toegepast bij patiënten met naar de botten uitgezaaide prostaatkanker.

De grondstof voor de productie van radium-223 is radium-226. Deze grondstof ontstaat (na een groot aantal radioactief verval-stappen) uit uranium-238, dat in ruime mate voorhanden is in de aardkorst.

Radium-226 wordt in een kernreactor met neutronen bestraald, waardoor het zwaardere isotoop radium-227 ontstaat. Door radioactief verval ontstaat hieruit actinium-227, dat weer vervalt naar thorium-227, en dat laatste radionuclide vervalt vervolgens naar radium-223.

De firma Bayer heeft in 2018 een contract afgesloten met het *U.S. Department of Energy Isotopes Program* en heeft zich van voldoende actinium-227 verzekerd om de komende 10 jaren voldoende radium-223-Xofigo te kunnen leveren. [20]

De firma Bayer heeft het alleenrecht op Radium-223-Xofigo. Dit radiofarmaceutisch product wordt uitsluitend in Noorwegen bereid, op het instituut voor energie technologie (IFE) in Kjeller, even buiten Oslo.

De grondstof is niet zeldzaam maar de bestraalde stof (thorium-227) is niet in grote hoeveelheden op de markt beschikbaar. Gezien het langjarige contract [18] wordt de levering van dit product op dit moment als vrij zeker gezien. Een risico is echter dat het product maar op één locatie in de wereld wordt geproduceerd. Het is ons onbekend of de faciliteit in Noorwegen de productie van radium-223-Xofigo sterk kan opschalen, indien de vraag naar dit middel sterk gaat toenemen. [21]

2.3.6 *Actinium-225*

Actinium-225 is ook een alfastraler, en wordt gezien als een grote belofte voor de nucleaire geneeskunde van de toekomst. Op dit moment wordt het medisch onderzoek (de ontwikkeling van een therapie voor

leukemie) gebaseerd op dit radionuclide gehinderd door een gebrek aan een stabiele aanvoer van voldoende van deze stof.

De grootste leveranciers van actinium-225 zijn het *Oak Ridge National Laboratory* in de Verenigde Staten, JSC Isotope (Rosatom) in de Russische Federatie en het *Institut für Transurane* in Duitsland. Samen kunnen zij jaarlijks enkele honderden patiënten bedienen.

In de jaren '60 tot '80 van de vorige eeuw is er op de wereld een hoeveelheid thorium-229 ontstaan, als bijproduct van de productie van uranium-233 kernbrandstof voor gesmolten zout reactoren en kernwapens. Thorium-229 gaat lang mee, door de zeer lange halveringstijd van 7880 jaar. De productie van actinium-225 is op dit moment beperkt door de kleine hoeveelheid thorium-229 die er op de wereld is, en door het langzame verval van thorium-229 naar actinium-225.

Om alfatherapie met actinium-225 te gaan ontwikkelen is het daarom een voorwaarde dat er initiatieven ontstaan om de stof actief te gaan produceren. Dat kan met kernreactoren, maar ook met deeltjesversnellers (cyclotrons bijvoorbeeld), die tot hoge energieën kunnen versnellen. In de VS is een initiatief opgestart om actinium-225 te produceren door thorium-232 te bestralen met hoogenergetische protonen uit een cyclotron. Het onderzoek m.b.t. de technische haalbaarheid is afgerond en op dit moment levert het National Isotope Development Center in de VS maandelijks kleine hoeveelheden actinium-225. [22] Dat maakt de markt voor actinium-225 op dit moment zeer fragiel. Marktanalyses tonen aan dat dringend behoefte is op de wereldmarkt aan verschillende producenten van dit radionuclide. [19]

2.3.7

Productiecapaciteit voor medisch therapeutische radionucliden

Het inschatten van de beschikbare productiecapaciteit is voor medisch therapeutische radionucliden zeer lastig. Men kan niet stellen dat als een reactor bv. 10% van de wereldmarkt aan molybdeen-99 levert, deze ook 10% van alle medisch therapeutische radionucliden kan leveren. De voorbeelden radium-223 en actinium-225 hierboven laten dat zien.

Ook zijn commerciële overwegingen van invloed op het aanbod van radionucliden. Dat zagen wij in het voorbeeld van iridium-192, maar het werd ook in informele gesprekken met vertegenwoordigers van al dan niet in aanbouw zijnde reactoren bevestigd dat de prijs die een reactorbedrijver voor de radionucliden kan krijgen een belangrijke randvoorwaarde is. [8, 9, 15]

Niet alleen de prijs, maar ook het doel waarvoor de reactor gebouwd werd kan beperkend werken op de capaciteit. De JHR in Cadarache wordt bijvoorbeeld voornamelijk voor onderzoek gebouwd. De radionuclidenproductie concurreert daarmee met het onderzoek en het is maar net welke keuze de bestuurders van de faciliteit maken. Omdat het aantal onderzoeksreactoren in Europa steeds kleiner wordt, is het logisch om te verwachten dat de JHR onder druk zal komen om veel onderzoek te doen, wat ten koste kan gaan van de productie van medische radionucliden.

Ook heeft niet iedere reactor hetzelfde ontwerp. Nemen wij als voorbeeld de FRM-II, die is ontworpen als onderzoeksreactor, waar experimenten gebruik maken van de neutronen uit de reactor. Deze neutronen komen door bundellijnen de kern uit, en die bundellijnen nemen ruimte in die anders gebruikt hadden kunnen worden om posities te creëren waar isotopen bestralingscapsules kunnen worden geplaatst. Het zijn juist dit soort bestralingsposities die nodig zijn om medisch therapeutische radionucliden te produceren. Een andere beperking van de FRM-II is dat de reactor maar 180 dagen per jaar in bedrijf is en dus niet op bijna elk gewenst moment kan leveren. [2,3] Er is theoretisch nog enige ruimte om de huidige productie van medisch therapeutische radionucliden te vergroten bij de FRM-II, maar de praktijk is nu al dat de vraag de capaciteit van de FRM-II overstijgt. [9]

Een ander voorbeeld is lutetium-177. Er is alleen een grove inschatting te maken met de productiecapaciteit voor dit medisch therapeutisch radionuclide gebaseerd op marktverkenningen en informele gesprekken met experts. Het algemene beeld wat daaruit ontstaat is dat het op lange termijn (10 jaar) mogelijk moet zijn om de bestaande productiecapaciteit voor lutetium-177 te verdubbelen. Dit zal dan deels gebeuren door optimaliseren van het productieproces, en deels door het opofferen van capaciteit voor het produceren van andere radionucliden die minder in trek of minder winstgevend zijn. [15, 19, 23] Hiermee kan een jaarlijkse groei van de vraag met 3% geaccommodeerd worden. Neemt echter de vraag inderdaad de hoge vlucht die verwacht wordt [19] en gaat de vraag naar lutetium-177 vanaf nu sterk stijgen (met 7% of meer per jaar), dan is de verwachting dat binnen 5 jaar de wereld productiecapaciteit voor dit radionuclide onvoldoende zal zijn en er tekorten zullen ontstaan.

2.4 Alternatieve radionucliden en alternatieven voor nucleaire geneeskunde

Als bijlage is een overzicht van de in Nederland gebruikte medische radionucliden opgenomen met mogelijke alternatieven. In dit rapport is de eerder opgestelde lijst van de in Nederland gebruikte medische radionucliden opnieuw bekeken en aangevuld.

Voor een rapport over innovaties in de nucleaire geneeskunde, in opdracht van de ANVS, zijn gesprekken gevoerd met nucleair geneeskundigen. In deze gesprekken werd nogmaals bevestigd dat de verwachte grote groei van het gebruik van lutetium-177 gaat doorzetten. Experts verwachten hierin ook de grootste toename in de soorten behandelingen, wat maakt dat de vraag naar het reactorproduct lutetium-177 verder zal toenemen.

Verder zien de experts ontwikkelingen op het gebied van theranostics en alfa-emitters. "Theranostics" is een samentrekking van de woorden "therapy" en "diagnostics". Het betreft radioactieve stoffen die verschillende soorten straling uitzenden (bèta- en gammastraling). Gebonden aan een geschikt eiwit zoekt de stof een bepaalde plek in het lichaam op, en bindt zich daar aan kankercellen, die door de bètadeeltjes worden bestraald. Met de ook aanwezige

gammastraling, die het lichaam verlaat, kan bijvoorbeeld gecontroleerd worden dat het middel de juiste plek heeft bereikt. Een voorbeeld van zo'n middel is lutetium-177, dat gekoppeld aan geschikte eiwitten ingezet kan worden voor de behandelingen van neuro-endocriene tumoren, prostaatkanker en de uitzaaiingen daarvan. Behandelingen voor bepaalde vormen van leukemie en voor nier- en alveesklierkanker zijn in ontwikkeling en men verwacht nog meer toepassingen te vinden. [14, 19]

Naast bètastraling bestaat er ook alfastraling. Het voordeel van alfastraling is dat het slechts hele korte afstanden kan afleggen in het lichaam, korter dan bètastraling. Als zo'n alfadeeltje in een tumor ontstaat (doordat er een alfastraler in de tumor is ingebracht) zal het de tumor niet kunnen verlaten, en dus alleen de tumor bestralen. Met alfastralers wordt dus in principe meer van het gezonde weefsel gespaard dan met bètastralers. Typische alfastralers die nu worden toegepast of in onderzoek zijn, zijn radium-223 en actinium-225. Het feit dat farmaceutische bedrijven grote investeringen doen in de ontwikkeling van dit type therapeutische radionucliden laat zien dat zij verwachten dat er veel potentie zit in de doorontwikkeling van dit type therapieën. [14, 19]

Uit deze update van het overzicht van de in Nederland gebruikte medische radionucliden en de bevraging van de nucleair geneeskundigen blijkt dat de alternatieven voor de gebruikte medische radionucliden, of dat nu behandelingen zonder, of met andere radionucliden zijn, nog altijd minder geschikte oplossingen zijn. Dat wil zeggen dat de behandeling met de alternatieven minder effectief zal zijn of meer bijwerkingen zal hebben, een terminale patiënt met meer pijn moet leven, of dat een diagnose gemist wordt, of minder van kwaliteit zal zijn. Met andere woorden: de medische radionucliden die op dit moment door nucleair geneeskundigen gekozen worden bieden de beste medische zorg.

De wereldwijde vraag en productie van het diagnostische radionuclide molybdeen-99/technetium-99m is redelijk goed bekend. Dit geldt niet voor de capaciteit voor de productie van de therapeutische isotopen. Dat was een van de conclusies uit ons eerdere rapport [3].

Zoals in paragraaf 2.3 is uitgelegd, is het ook niet eenvoudig om een uitspraak over "de productiecapaciteit" te doen, omdat veel reactoren een mix van isotopen produceren, en vaak daarnaast ook nog bestralingen van andere materialen uitvoeren. Er zijn te veel variabelen en afhankelijkheden om de capaciteit in één getal uit te drukken, zoals dat met molybdeen-99 wel mogelijk is.

Het is wel duidelijk dat als de verwachte groei (5-8% per jaar) van de vraag naar nieuwe producten als lutetium-177 en actinium-225 doorzet, er op vrij korte termijn al tekorten zullen ontstaan.

2.5 Full Cost Recovery

In eerdere rapportages [2, 3] is het onderwerp Full Cost Recovery behandeld. Het gaat daar om het krijgen van een "eerlijke prijs" voor isotopen. Van oudsher werkte de handel in medische radionucliden niet als een vrije markt, omdat niet alle kosten zichtbaar gemaakt werden in de prijs die de bestralers (reactoren) voor hun isotopen ontvangen. Deze reactoren waren namelijk veelal in de jaren '50 en '60 van de vorige eeuw gebouwd voor andere doeleinden (het doen van materiaal experimenten) en betaald door de overheid van het land waar de reactor staat.

Toen zij op grote schaal isotopen gingen produceren, waren die reactoren dus al betaald en voor velen waren zelfs de kosten voor de ontmanteling ervan al geregeld. Deze kosten werden dan niet meegenomen in de prijs die voor de isotopen betaald moest worden. Voor een diepergaande behandeling hiervan zie [2, 3].

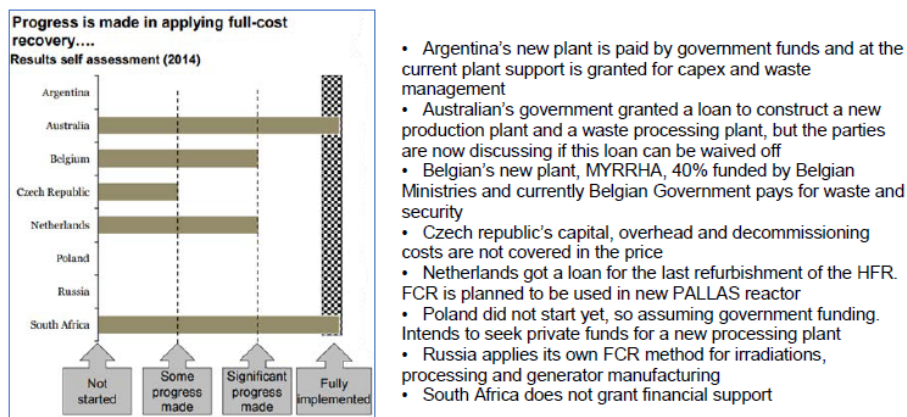


Figure 103: PwC vision of progress towards full cost recovery for Research Reactors

Figuur 5: stappen gemaakt richting Full Cost Recovery [14]

Figuur 5 laat een figuur zien uit een studie van PricewaterhouseCoopers (PwC) [14]. Het geeft de resultaten weer van een zelf assessment van een aantal landen die belangrijk zijn voor de productie van molybdeen-99 in de wereld. Hoewel er stappen vooruit gemaakt zijn hebben lang nog niet alle landen full cost recovery volledig geïmplementeerd.

Sinds 2011 beveelt de OECD-NEA aan om full cost recovery te implementeren in de gehele leveringsketen van medische radionucliden. Als alle landen dit zouden implementeren, garandeert dit principe namelijk een gezonde business case voor de bouw, het veilig bedrijf en onderhoud van bestaande en nieuwe faciliteiten en de ontmanteling ervan aan het einde van hun technische levensduur. [5] Dit betekent voor de bestralingsfaciliteiten dat zij alle kosten die zij maken (inclusief bouw, bedrijf, onderhoud en ontmanteling van de reactor) moeten verwerken in de prijs voor hun bestraalde producten. Volgens OECD-NEA zal dit slechts een kleine verhoging betekenen van de prijs die uiteindelijk in het ziekenhuis wordt betaald, maar zal het de leveringszekerheid van de medische radionucliden enorm verbeteren. [4]

2.6 Algemene opmerkingen over productiecapaciteit van reactoren

Wat bepaalt nu de maximale productiecapaciteit van een reactor?

Allereerst natuurlijk hoeveel kernreacties er per seconde gemaakt kunnen worden. De radionucliden ontstaan door kernreacties waarbij een atoomkern samen met een neutron een nieuwe, radioactieve, atoomkern maakt. Het gaat met andere woorden om het aantal neutronen dat iedere seconde beschikbaar is voor dit soort kernreacties.

Een verfpistool maakt een dichte nevel van kleine verfdeeltjes, door de dichtheid van die nevel is het gemakkelijk om binnen korte tijd een oppervlak met verf te bedekken. Net zo moeten ook de neutronen dicht op elkaar zitten, om zo het gehele oppervlak van het materiaal te bestralen zodat de radionucliden die ontstaan gelijkmatig over het hele materiaal verdeeld zijn.

Bij het ontwerpen van een reactorkern voor productie van radionucliden zorgt men dat er een aantal plekken (bestralingsposities) beschikbaar zijn waar het aantal neutronen (en hun dichtheid) hoog is.

Als dat aantal plekken gevuld is, dan is de reactor "vol" en heeft men de maximale capaciteit bereikt: er is gewoon letterlijk niet meer plek in de kern.

Ook zijn die bestralingsposities ook niet allemaal gelijk. Er is (per positie) variatie in het aantal neutronen op die plek, en dat bepaalt hoeveel radionucliden je per kubieke centimeter kunt produceren. Voor sommige medische radionucliden is die specifieke activiteit (hoeveel radioactiviteit er in een kubieke centimeter of een gram materiaal past) een kritische parameter.

De andere materialen in de reactor die bestraald worden kunnen ook van invloed zijn op de lokale bestralingscondities: als een materiaal veel neutronen "wegvangt" zullen er minder neutronen overblijven om het materiaal op de positie ernaast te bestralen.

Ook het technische ontwerp heeft een grote invloed op de maximale productiecapaciteit. Een kernreactor kan ontworpen zijn voor bepaalde materiaalexperimenten, of om via bundellijnen neutronen naar experimentele opstellingen toe te leiden, of om bepaalde isotopen te produceren. Of kan ontworpen zijn om verschillende van deze zaken te combineren.

Een reactor die neutronen bundellijnen heeft (zoals de FRM-II) heeft beperkte ruimte (kubieke centimeters) in de kern om medisch therapeutische radionucliden te bestralen. Of een gecombineerde materiaaltest- en isotopenproductie-reactor kan een langjarig materiaalonderzoeksproject hebben lopen, dat maakt dat de capaciteit voor het produceren van radionucliden in die tijd verminderd is. De reactorcapaciteit voor materiaalkundige experimenten is binnen Europa aan het afnemen, wat het waarschijnlijk maakt dat er druk uitgeoefend gaat worden op de Franse Jules Horowitz reactor en de Belgische Myrrha, om meer capaciteit voor onderzoek beschikbaar te stellen. [14]

Als het gaat om medische radionucliden, dan is het gewenste radionuclide zeer bepalend voor de maximale productiecapaciteit. Het maken van molybdeen-99 gebeurt bijvoorbeeld door uranium te bestralen, dat uranium zit in een rek dat tegen de reactorkern wordt aangereiden. Het inrijden van dat rek met uraniumplaatjes of -buisjes heeft slechts een kleine invloed op de neutronenhuishouding in de reactor en daarmee een kleine invloed op de verdere bestralingen die in de reactor plaatsvinden.

Therapeutische isotopen als holmium-166, lutetium-177, iridium-192 moeten in de kern van de reactor bestraald worden, er moet dus fysieke ruimte beschikbaar zijn om de capsules waarin de grondstof bestraald wordt te kunnen plaatsen. De verschillende grondstoffen kunnen zeer verschillende kernfysische eigenschappen hebben. De ene stof vangt veel meer neutronen in dan de andere, met name de productie van grote hoeveelheden iridium-192 heeft grote invloed op de neutronenhuishouding en daarmee op de rest van de bestralingen die op dat moment in dezelfde reactorkern gaande zijn. Het is het samenspel van al deze zaken die uiteindelijk de productiecapaciteit bepalen.

Tenslotte zijn er ook nog andere, financiële en organisatorische, zaken die een grote invloed kunnen hebben op de maximale productiecapaciteit:

- De prijs die de bestraler ontvangt voor levering van de radionucliden.
- Het aantal dagen per jaar dat de reactor beschikbaar is voor bestralingen (leveringszekerheid).
- De beschikbaarheid van voldoende personeel, infrastructuur en logistiek voor het verwerken van de gevraagde volumes aan medische radionucliden.

Naast het technische ontwerp van een reactor, en het optimaliseren van dat ontwerp voor bepaalde doeleinden, dienen dus ook de financiële en organisatorische voorwaarden, de aanpalende infrastructuur en de logistiek daarvan in het ontwerp te worden meegenomen. [24]

3 Voorzieningszekerheid

3.1 Weesgeneesmiddelen, commerciële prijsstelling en magistrale bereiding

3.1.1 *Weesgeneesmiddelen*

De weesgeneesmiddelenverordening heeft tot doel om het onderzoek naar en de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kleine patiëntengroepen (minder dan 5 patiënten per 100.000 inwoners) te stimuleren. Na registratie van een weesgeneesmiddel krijgt een firma 10 jaar marktexclusiviteit: binnen die tijd mag er geen vergelijkbaar geneesmiddel op de markt komen voor dezelfde indicatie, tenzij dat vergelijkbare middel veiliger is, beter werkt, of op een andere manier klinisch superieur is.

De invoering van deze wet heeft geleid tot een stimulans voor fabrikanten om toch deze kleine groepen patiënten te willen bedienen. Een nadeel hiervan is echter dat de marktexclusiviteit er voor zorgt dat er geen concurrentie is. En weesgeneesmiddelen zijn bijna zonder uitzondering dure geneesmiddelen.

3.1.2 *Commerciële prijsstelling*

Een recent voorbeeld hiervan is de prijsstijging van het middel lutetium-177-octreotaat voor de behandeling van zeldzame neuro-endocriene tumoren. Het medicijn is oorspronkelijk ontwikkeld in het Erasmus MC en is daarna opgekocht door Novartis. De ziekenhuizen maakten het product voorheen zelf, voor ongeveer 4000 euro per infuus. Het bedrijf vraagt nu zo'n 23.000 euro per infuus. Een kuur bestaat uit 4 infusen [25]. Deze prijsstijging is door de firma nog niet afdoende onderbouwd. Enige prijsstijging is begrijpelijk, omdat de registratie van het geneesmiddel geld heeft gekost. De prijsstijging zorgt voor mogelijke problemen bij de vergoeding van deze behandeling door de zorgverzekeraars.

Het RIVM briefrapport 2018-0075 [3] stelt dat marktanalyses laten zien dat de therapieën met lutetium-177 op het punt staan om *big business* te worden, een miljardenindustrie, wereldwijd bekeken. In hetzelfde rapport wordt de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) geciteerd, die in april 2018 voorspelde dat de prijs van lutetium-177-PSMA (een andere eiwit-isotoop combinatie die zich aan tumoren in de prostaat hecht) een factor 5 in prijs zal stijgen. Die voorspelling is nu voor lutetium-177-octreotaat uitgekomen, met een prijsstijging van een factor 6.

Voor Nederland gaat het in de huidige casus (lutetium-177-octreotaat) om 400-500 patiënten per jaar, maar prostaatkanker komt veel meer voor. Jaarlijks krijgen ruim 10.000 patiënten de diagnose "prostaatkanker", waarvan de NVNG schat dat de helft baat zal hebben bij behandeling met lutetium-177-PSMA. Als ook dat medicijn geregistreerd gaat worden en die prijs met een vergelijkbare factor gaat stijgen, zal de financiële impact dus ruim tienmaal hoger zijn dan nu met lutetium-177-octreotaat.

De bestralers van lutetium-177 hebben hun prijzen niet onlangs verhoogd, dat is niet de verklaring voor de prijsverhoging die Novartis nu doorvoert. In een reconstructie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [25] wordt gesteld dat Novartis door het slim overnemen van andere firma's in een positie is gekomen dat zij als enige firma in de wereld lutetium-177-octreotaat kan maken. Dat is een weesgeneesmiddel waar tot op heden geen alternatief voor bestaat. Het gevolg is dat Novartis eenzijdig de prijs van het radiofarmaceutisch product kan bepalen [25].

Novartis is ook de eigenaar van een leverancier die onder "medische condities" (GMP) geproduceerd lutetium-177-chloride ($^{177}\text{LuCl}_2$) aanbiedt.

Een andere manier waarop prijzen kunnen worden opgedreven is door schaarste op de markt. Begin januari 2019 werd bekend dat de farmaceutische firma Eckert & Ziegler de prijs van hun germanium-68/gallium-68 generator met een factor 3 heeft laten stijgen, van 61.000 euro per generator tot 160.000 euro. Gallium-68 is een radioactieve stof waarmee PET-scanners prostaatkankercellen in het lichaam zichtbaar kunnen maken. Een goed alternatief voor gallium-68 is op korte termijn niet voorhanden [26].

Naast Eckert & Ziegler is er maar één andere aanbieder van deze stof, de Belgische firma IRE. Op het AMC in Amsterdam na zijn echter alle Nederlandse ziekenhuizen klant bij Eckert & Ziegler. De prijs van IRE ligt weliswaar lager, maar door de hoge vraag naar het product zou IRE nooit aan de vraag kunnen voldoen als alle Nederlandse ziekenhuizen zouden besluiten over te stappen van Eckert & Ziegler naar IRE. Omdat de ziekenhuizen per jaar afspraken maken met de zorgverzekeraars kan de prijsstijging niet worden doorberekend, en komt deze ten laste van de ziekenhuizen [26].

3.1.3 *Magistrale bereiding*

Ziekenhuisapotheken proberen door middel van magistrale bereidingen dit soort dure medicijnen in eigen beheer te maken tegen (veel) lagere kosten. Dit kunnen zij enkel doen voor hun eigen patiënten.

In een Kamerbrief van 8 april 2019 legt minister Bruins uit onder welke voorwaarden het is toegestaan om als apotheek een weesgeneesmiddel zelf te bereiden. Een relevante passage in die brief is: "De apotheek kan ten behoeve van haar bereidingen grondstoffen, werkzame stoffen of tussenproducten inkopen bij derden, uiteraard mits deze volgens de geldende regelgeving zijn vervaardigd en in de handel gebracht." [27] De grondstof voor farmaceutische producten gebaseerd op lutetium-177 is de chemische verbinding $^{177}\text{LuCl}_2$. Er zijn verschillende aanbieders van onder GMP geproduceerd $^{177}\text{LuCl}_2$, de IDB Group (onderdeel van Novartis) is een grote speler in deze markt. [25]

Het Amsterdam UMC begon in 2018 zelf een medicijn (CDCA) tegen een zeldzame stofwisselingsziekte (CTX) te maken. De prijs die de fabrikant vroeg (200.000 euro per patiënt per jaar) was "maatschappelijk onaanvaardbaar", volgens het ziekenhuis. De magistrale bereiding van dit medicijn is tijdelijk stilgelegd, omdat één ingrediënt niet aan alle kwaliteitseisen voldeed, maar het signaal tegen de industrie ontving veel

maatschappelijke steun. In de hierboven aangehaalde Kamerbrief zet minister Bruins uiteen onder welke voorwaarden magistrale bereiding is toegestaan, volgens de Europese geneesmiddelenrichtlijn 2001/83/EG [27].

Bij het voorbeeld van de prijsstelling voor gallium-68 vanwege schaarste op de markt is "magistrale bereiding" niet te gebruiken als onderhandelingsstrategie met de grote farmaceutische bedrijven. De ziekenhuizen moeten zelf onderhandelen met de leverancier, en met de verzekeraars. Hier kan het kabinet slechts de strategie inzetten om binnen Europa één front te vormen met andere landen. De regels voor weesgeneesmiddelen zijn door de EU opgesteld om onderzoek naar en ontwikkeling van nieuwe medicijnen te stimuleren; in ruil voor 10 jaar marktexclusiviteit voor de farmaceutische bedrijven. Een ongewenst gevolg daarvan lijkt nu prijsverhoging te zijn, bij afwezigheid van concurrentie.

3.1.4 *In andere landen waargenomen strategieën om voorzieningszekerheid te verhogen*

Rond 1990 was de behoefte aan nucleaire geneesmiddelen niet zo groot als nu. Dat heeft te maken met onze steeds ouder wordende bevolking. Immers, voor de Tweede Wereldoorlog was het niet ongewoon om aan infectieziekten of voedselvergiftiging te overlijden. Leeft men langer, dan is de kans hoger dat men ooit met een vorm van kanker gediagnosticeerd wordt. Ook is de wereldbevolking en de welvaart gegroeid en hebben steeds meer mensen (en huisdieren) toegang tot nucleaire geneeskunde. De nucleaire geneeskunde is met al deze ontwikkelingen meegegroeid en heeft steeds nauwkeuriger diagnoses en steeds meer opties voor behandeling (therapie) ontwikkeld.

Aan de andere kant zijn er in diezelfde tijd niet veel ontwikkelingen geweest in de installaties die medische radionucliden produceren. Waren in 1990 de reactoren die de productie verzorgden nog relatief jong en ruim voldoende om aan de vraag te voldoen, tegenwoordig zijn de meeste reactoren aan het einde van hun technische levensduur gekomen en is de vraag naar medische radionucliden veel hoger geworden. Bovendien zijn er nieuwe ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde die erop wijzen dat de vraag naar nieuwe producten zoals lutetium-177, radium-223 en actinium-225 nog eens sterk gaan stijgen.

Het voorgaande maakt duidelijk dat, willen wij de toenemende vraag naar medische radionucliden kunnen bijhouden, er initiatieven nodig zijn en nieuwe manieren om deze nucliden te produceren.

Verskillende landen hebben in de afgelopen jaren een aantal strategieën ontwikkeld om een ononderbroken leverantie van medische radionucliden in hun land te garanderen.

De **Verenigde Staten** bijvoorbeeld stimuleren sinds net na de eeuwwisseling het produceren van medische radionucliden op eigen bodem. Directe aanleiding daarvoor was de tijdelijke sluiting van het luchtruim in 2001 (aanslag op de Twin Towers) en 2010 (uitbarsting van de Eyjafjallajökull), en de "molybdeen black-out" van 2009-2010.

Daarbij is de productie van molybdeen-99 hun eerste prioriteit en dan vooral de productie waarbij geen gebruik wordt gemaakt van hoogverrijkt uranium, waarmee ook kernwapens geproduceerd zouden kunnen worden en die dus proliferatiegevoelig is. Een recent voorbeeld is de subsidie van maximaal 15 miljoen US-dollar elk die de NNSA (National Nuclear Security Administration) aan vier bedrijven in het vooruitzicht heeft gesteld: Niowave, NorthStar, Northwest en Shine.

Het stimuleren van innovatie zal waarschijnlijk leiden tot een aantal Amerikaanse patenten die zullen bijdragen aan de onafhankelijkheid van het buitenland.

De wens van de VS is om uiteindelijk zelfvoorzienend te kunnen worden, vooral wat molybdeen-99 betreft.

Ook **Canada** streeft ernaar om uiteindelijk zelfvoorzienend te worden, maar heeft een andere route gekozen. Zij hebben onlangs hun productiereactor (de NRU) gesloten, maar hebben al zeer lang het instituut TRIUMF, waar onderzoek aan versnellers (o.m. cyclotrons) wordt gedaan.

Zie paragraaf 2.1.2

Met andere woorden: de patenten, kennis en ervaring die er al zijn worden gebundeld, met steun van de Canadese overheid, in een nieuwe firma. Het stimuleren van innovatie zal waarschijnlijk leiden tot een aantal Canadese patenten die zullen bijdragen aan de onafhankelijkheid van het buitenland.

In **Australië** heeft de overheid zeggenschap, zowel in de productie van bestraalde stoffen als in de levering van radiofarmaceutische stoffen, door (mede)financiering van installaties van ANSTO, Australia's Nuclear Science and Technology Organisation te Lucas Heights, in de buurt van Sydney. Omdat de zeggenschap een groot deel van de leveringsketen bestrijkt (zowel het bestralen als het radiofarmaceutische werk) is het mogelijk voor Australië om een hoge mate van leveringszekerheid te creëren, ook in tijden van tekorten van medische radionucliden.

Wat bij de Australiërs meewerkt is de geïsoleerde ligging van het land. De radiofarmaceutische producten van ANSTO vinden vooral aftrek in Australië, Nieuw-Zeeland en Zuidwest Azië. Zij zijn daardoor minder afhankelijk van grote farmaceutische firma's, die een **mondiaal georiënteerde strategie** volgen: bij langdurige tekorten wordt "de pijn" (worden de tekorten) naar rato over alle delen van de wereld verdeeld. Bij een onverwachts optredend tekort krijgt in eerste instantie het land dat op dat moment geleverd zou moeten krijgen de nucliden niet uitgeleverd.

Zowel in **België** als in **Frankrijk** investeert de overheid fors in nieuwe installaties: Frankrijk bouwt al jaren aan de Jules Horowitz Reactor, en België heeft onlangs een grote investering in de versneller-aangedreven reactor Myrrha en in een SMART ("Lighthouse unit") voor productie van molybdeen-99.

Deze landen volgen een **duale strategie**: zij stimuleren zowel het onderzoek en de innovatie in hun nucleaire industrie als hun productiecapaciteit voor medische radionucliden. Frankrijk kan alleen isotopen bestralen en heeft verder geen (radiofarmaceutische) verwerkingscapaciteit. België beschikt daar wel over, bij IRE in Fleurus.

Dat neemt niet weg dat ook zij afhankelijk zijn van de afspraken tussen de grote farmaceutische firma's, die een globale strategie volgen: bij tekorten wordt "de pijn" (worden de tekorten) naar rato over alle delen van de wereld verdeeld.

3.1.5 *Gevolgen van het niet realiseren van het Pallas project voor de leveringszekerheid*

Als het Pallas project niet gerealiseerd wordt, dan is het waarschijnlijk dat de stichting Pallas voorbereiding en de firma's NRG en Curium op termijn enorm in omvang zullen afnemen, of zullen ophouden te bestaan.

Nederland heeft, net als België, voor farmaceutische firma's de gunstige omstandigheid dat in hetzelfde land de medische radionucliden geproduceerd worden in een reactor én het land beschikt over de laboratoriuminfrastructuur om deze bestraalde producten te verwerken tot radiofarmaceutische producten. In Nederland is de meeste van deze infrastructuur zelfs op één plek geconcentreerd, in Petten. Dit maakt dat er geen tijd verloren gaat met transport over grote afstanden, dus dat er minder radioactief verval is, en dat er op die manier meer radiofarmaceutisch product overblijft.

Dat verschillende stappen in de productieketen op dezelfde site gehuisvest zijn komt ook de onderlinge ideeënuitswisseling ten goede. Dit kan tot meer efficiëntie en innovatie leiden.

Onlangs is er een studie uitgevoerd in opdracht van de Europese Unie. [14] In deze studie is een expert panel bevraagd op de toekomst van de productie van radionucliden. Het panel was van mening dat zelfs met de uitbreiding van de capaciteit van de FRM-II en de toekomstige ingebruikname van de JHR, het nodig was dat er nog een reactor bijgebouwd zou worden binnen de EU. Immers, op termijn gaan de BR2 en HFR hun deuren sluiten. In dat geval zal Europa niet meer zelfvoorzienend zijn wat medische radionucliden betreft, en er zouden op wereldschaal tekorten aan deze stoffen kunnen ontstaan. Het expert panel zag Pallas als de gerede kandidaat om de zelfvoorzienendheid van de EU te garanderen, omdat de plannen voor Pallas al in vergevorderd stadium zijn. Bovendien bedient de HFR al een groot deel van de wereld, dan is het logisch om de HFR te vervangen door een nieuwe reactor, Pallas. [14]

Deze studie [14] belicht ook een belangrijk ontwerpverskil tussen Pallas en Myrrha: waar Pallas exclusief ontworpen is voor het produceren van medische radionucliden, is Myrrha ontworpen als multi-purpose reactor, voornamelijk bedoeld voor wetenschappelijk onderzoek aan nieuwe reactorconcepten en de materialen waaruit zij zijn opgebouwd.

Als de BR2 en de HFR hun deuren zullen sluiten, en er geen extra reactor als Pallas bij komt, zullen er op wereldschaal tekorten aan medische radionucliden komen. In het bijzonder zal de Europese Unie niet meer zelfvoorzienend zijn. Dat is het meest evident voor molybdeen-99, omdat deze casus internationaal het beste is uitgewerkt. Maar de HFR en BR2 produceren ook grote hoeveelheden therapie isotopen en ook daar zullen tekorten ontstaan op die termijn. En dat des te sterker als de verwachte groei in de vraag naar producten zoals lutetium-177 doorzet.

4 Kennis en werkgelegenheid

4.1.1 *Werkgelegenheid op de Petten site*

In 2016 heeft Technopolis een rapport uitgebracht over de Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland [28]. Zij onderscheidden vier sectoren in deze kennisinfrastructuur; medisch, materiaalkunde, energie en omgang met nucleaire materialen en faciliteiten. Naast de maatschappelijke belangen spelen ook de economische belangen een rol. Binnen de gehele kennisinfrastructuur in Nederland is er werkgelegenheid van ongeveer 3100 fte en is de jaarlijkse omzet ongeveer een miljard euro [28].

De nucleaire kennisinfrastructuur brengt werkgelegenheid en daarmee ook economische groei naar onder andere de regio Noord-Holland-Noord, waar de werkgelegenheid beperkt is.

Recent heeft Technopolis een aanvullend rapport uitgebracht met betrekking tot "Petten" [29]. Hier werd de "Energy & Health Campus" (EHC) in Petten doorgelicht. Deze Campus bestaat uit 5 partijen:

1. Joint Research Centre (JRC), een Europees onderzoekscentrum voor energie en transport, tevens eigenaar van de Hoge Flux Reactor (HFR).
2. NRG, nucleaire dienstverlener, tevens exploitant van de HFR.
3. ECN part of TNO, onderzoekscentrum in (niet-nucleaire) verduurzaming van energiehuishouding.
4. Stichting voorbereiding Pallas, projectorganisatie die de realisatie van een nieuwe multifunctionele nucleaire reactor voorbereidt.
5. Curium, producent van medische isotopen.

De campus biedt op dit moment werk aan 1600 medewerkers (bijna 1500 fte). 86% daarvan is werkzaam binnen de nucleaire sector, dat zijn dus ongeveer 1375 medewerkers respectievelijk 1275 fte.

4.1.2 *Verwachting voor de komende jaren*

Meer dan de helft van de medewerkers op de EHC in Petten is ouder dan 45 jaar, en om deze te vervangen zullen er de komende jaren jaarlijks 155-190 vacatures vervuld moeten worden.

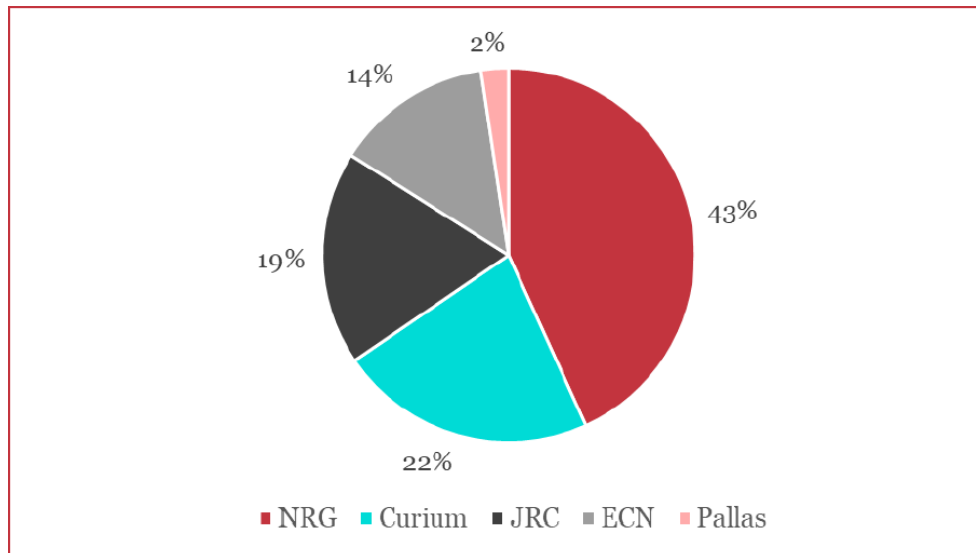
Daarnaast hebben de partijen groeiambities. Onlangs heeft NRG een subsidie van 6,8 miljoen euro ontvangen van het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO) voor de ontwikkeling van FIELD-LAB, dat is een initiatief van het consortium Advancing Nuclear Medicine, dat zich tot doel stelt en multidisciplinaire omgeving te bieden voor de ontwikkeling van geavanceerde nucleaire geneesmiddelen. Dat zal naar verwachting een aanzuigende werking hebben. In het rapport [29] wordt deze groei echter niet gekwantificeerd.

De bouw van de Pallas reactor alleen zal naar schatting in de komende 5 tot 10 jaar 400 tot 700 extra extern gecontracteerde banen opleveren.

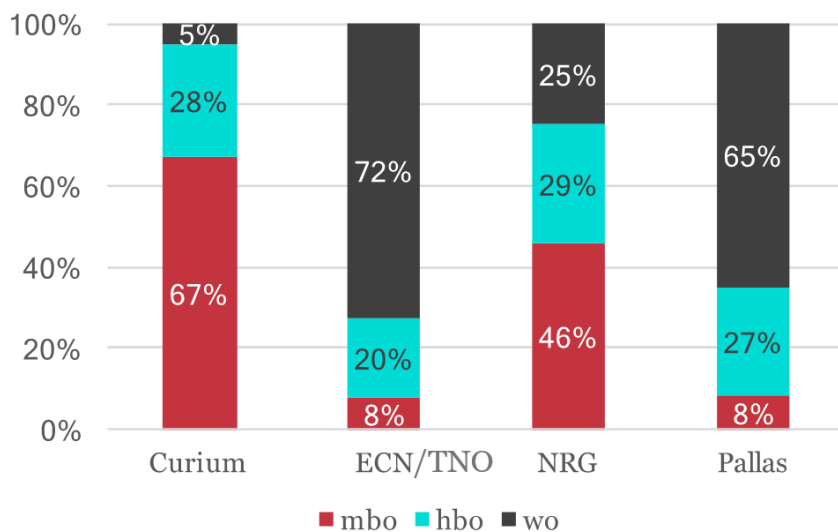
4.1.3 *Indirecte werkgelegenheid en positie in de regio*

Naast directe werkgelegenheid biedt de campus in Petten ook indirecte werkgelegenheid (bij leveranciers van goederen en diensten aan de campus), dat aantal wordt in [29] ook op 1600 geschat, en zal naar verwachting in gelijke tred groeien of dalen met het aantal directe banen op de campus.

De Energy & Health Campus vormt een van de grootste werkgevers van Noord-Holland. Als er vacatures vervuld moeten worden concurreert de ECH met een klein aantal vergelijkbare werkgevers in de regio: Tata Steel (Beverwijk), de marine (Den Helder) en de offshore-industrie (Noordzee).



Figuur 6: verdeling aantal fte werkzaam in 2018 op de EHC [29]



Figuur 7: opleidingsachtergrond medewerkers EHC in 2018 [11]

Figuren 6 en 7 laten zien bij welke van de bedrijven op de EHC de meeste fte werkzaam zijn, en wat voor soort profiel aan verschillende

opleidingsniveaus de afzonderlijke bedrijven hebben. 86% van de medewerkers is werkzaam in de nucleaire sector. Over de gehele EHC bekeken is de verdeling over opleidingsniveaus vrij gelijk: 37% van de medewerkers op de EHC heeft een MBO-achtergrond, 26% HBO en 38% WO. [29]

4.1.4 Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland

<p>Sterktes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nagenoeg de hele keten is aanwezig in Nederland met verschillende organisaties die (internationaal) een vooraanstaande positie hebben • Goede samenwerking tussen organisaties in de keten • Hoge kwaliteit wetenschappelijk onderzoek en state-of-the-art onderzoeksfaciliteiten • Sterke positie op terrein van medische isotopen en nucleaire geneeskunde • Goede inbedding in internationale organisaties en samenwerkingsverbanden • Verantwoord afvalbeleid en een ontmantelingsfonds 	<p>Zwakttes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dunne keten met enkele spelers; kwetsbaarheid van de keten (met name energie, minder in medisch) • Fragmentatie van kennisgebieden, overzicht over geheel ontbreekt • Onduidelijk toekomstig overheidsbeleid t.a.v. cruciale elementen van de nucleaire kennisinfrastructuur
<p>Kansen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continueren sterke positie in medische domein en ontwikkelen nieuwe toepassingen • Ontwikkeling nieuwe reactortechnologieën (bijvoorbeeld gesmoltenzoutreactoren) als bron voor duurzame energievoorziening • Niche in ontmantelingsindustrie: bewerken en recyclen van radioactief besmette materialen uit voormalige nucleaire installaties • Groeiende markt van stabiele isotopen voor de halfgeleiderindustrie 	<p>Bedreigingen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrek aan coördinatie op het medische domein: overbodige investeringen en inefficiëntie in het systeem • Vergrijzing werknemers, verdwijnen kennis • Verdwijnen kennis stralingsbescherming • Weinig transparantie over kosten en gebrek aan marktwerking: leidt mogelijk tot inefficiëntie en discontinuïteit productie medische isotopen • Afhankelijkheid van buitenlandse kennis, technologie en leveranciers

Technopolis Group (2016)

Figuur 8: SWOT-analyse kennisinfrastructuur [29]

Naast het regionale aspect neemt de campus Petten ook binnen de gehele nucleaire kennisinfrastructuur van ons land een belangrijke plaats in.

Een uitgevoerde SWOT-analyse op de gehele kennisinfrastructuur van Nederland maakt duidelijk dat er bedreigingen liggen in het verdwijnen van cruciale onderdelen van de kennisinfrastructuur bij het sluiten van de HFR in Petten. Een sluiting van de HFR zal negatieve impact hebben op de positie van Nederland op het gebied van de productie van medische radionucliden alsook op de logistiek (de distributie van deze radionucliden). [29]

Daarnaast biedt NRG diensten aan die uniek zijn voor Nederland, zoals:

- Het reinigen van allerlei objecten voor de nucleaire industrie, maar ook bv. van buizen die door boren in de diepe ondergrond met natuurlijke radioactieve stoffen zijn besmet.
- Het doen van metingen om de toestand van bepaalde reactoronderdelen te kunnen beoordelen, zoals het drukvat van de kerncentrale Borssele.

- Het uitvoeren van berekeningen en het opstellen van veiligheidsbeschouwingen, voor de nucleaire industrie en daarbuiten.

Ook uit een rapport van de TU Delft [30] over de kennisbehoefte binnen de stralingsbescherming komt het signaal dat “de wetenschappelijke expertise op het gebied van de stralingsbescherming achteruitgaat”, en dat dit “leidt tot zorgen over het toekomstige niveau van de stralingsbescherming in Nederland en het behoud van voldoende inhoudelijke expertise...”. De huidige omvang van de kennisinfrastructuur geeft dus aanleiding tot zorgen over de toekomst nog los van het feit van een eventuele inkrimping van de gehele kennisinfrastructuur.

4.1.5 *Mogelijke effecten van het niet realiseren van het Pallas project voor werkgelegenheid en nucleaire kennisinfrastructuur*

Sluiting van de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten en het niet realiseren van het Pallas project betekent dat de Energy and Health Campus (EHC) niet van de grond zou komen en dat de isotopen productie in Petten zou stoppen. Waarschijnlijk zou Curium dan haar activiteiten naar elders (buiten Nederland) verleggen, omdat de nabijheid van de isotopenproductie een *unique selling point* van de Petten site is.

Voor een groot deel van de werknemers van NRG en alle werknemers van de Stichting Pallas voorbereiding zou dan geen emplooi meer zijn. Mogelijk zijn delen van NRG te verzelfstandigen, de consultancy tak bijvoorbeeld.

Al met al is het waarschijnlijk dat er ordegrrootte 1000 banen verloren zouden gaan op locatie Petten. Omdat de bedrijven op de ECH het terrein en een aantal faciliteiten delen, zullen de organisaties die dan overblijven met hogere bedrijfskosten per werknemer geconfronteerd worden, wat de werkgelegenheid nog verder zou kunnen drukken. De indirecte werkgelegenheid (bij leveranciers van goederen en diensten aan de campus), zal naar verwachting ook met ordegrrootte 1000 banen dalen. [29]

Naast het werkgelegenheidseffect boet Nederland dan fors in op haar nucleaire (kennis)infrastructuur. Het merendeel van de werknemers moet elders emplooi vinden, en veel infrastructuur gaat verloren. Dit zal zeker ook haar weerslag hebben op de nucleaire bedrijven en de overheidsonderdelen in Nederland die diensten afnemen van de bedrijven in Petten, want een verlies van deze omvang kan niet gemakkelijk gecompenseerd worden door bedrijven uit het buitenland. Of dit mogelijk ook werkgelegenheidseffecten heeft is door ons niet onderzocht.

5 Conclusies

In het afgelopen jaar is er meer duidelijkheid gekomen over de ontwikkeling van de (nieuwe) initiatieven om molybdeen-99/technetium-99m te produceren in België, Canada, Duitsland, Frankrijk en de Verenigde Staten. Dit heeft niet geleid tot het bijstellen van de conclusies uit ons rapport van 2018:

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8% in de opkomende economieën. Er zijn wereldwijd nieuwe initiatieven voor de productie van molybdeen-99/technetium-99m. Niet alle initiatieven zullen doorgang vinden en ook leert de ervaring dat de door de producenten gehanteerde tijdstippen van operationaliteit ambitieus zijn. Een eenduidige voorspelling welke initiatieven doorgang zullen vinden is niet te maken. Daarbij is er ook onzekerheid over de huidige (bijna allen oude) productiefaciliteiten waarvan moeilijk te voorspellen is hoelang ze nog in bedrijf zullen blijven.

Over de transitie richting Full Cost Recovery (FCR) zijn opnieuw stappen voorwaarts te melden maar het proces is traag. FCR is nodig voor de continuïteit van de productie van medische radionucliden, omdat een solide business case vereist dat men minimaal de gemaakte kosten terugverdiend.

De markt voor nucleaire geneeskunde zal groeien, de groei zal voornamelijk komen door het marktaandeel van therapeutische radionucliden. Marktanalyses komen uit op een groeipotentieel (gerekend in euro's omzet) van 5-8% per jaar. Vooral lutetium-177, radium-223 en actinium-225 worden aangemerkt als de belangrijkste spelers in de toenemende toekomstige markt.

Er zijn nog geen nauwkeurige analyses beschikbaar van de voorziene productiecapaciteit voor therapeutische isotopen voor de komende 10 jaar, zoals die voor molybdeen-99 wel voorhanden zijn. Het betreft namelijk een groot aantal radionucliden en ieder daarvan heeft een eigen leveringsketen met specifieke afhankelijkheden en kwetsbaarheden.

Wel is duidelijk dat actinium-225 erg lastig te verkrijgen is, de wereldproductie is voldoende voor slechts 50-100 patiënten per jaar. Er zijn nieuwe productiefaciliteiten nodig mocht dit radionuclide daadwerkelijk op grotere schaal gebruikt gaan worden.

De situatie met radium-223 is gunstiger, de levering is op het huidige niveau verzekerd voor de komende 10 jaren. Het is onbekend of de markt ook een groeiende vraag naar dit radionuclide aankan.

De markt voor lutetium-177 is groeiende. Er valt efficiëntie-winst te behalen bij bepaalde reactoren, zeker als zij bereid zijn lutetium-177 te gaan produceren ten koste van andere bestralingsactiviteiten. Maar mocht de verwachte groei van 7% per jaar werkelijkheid worden, zullen er ondanks dat al binnen vijf jaar tekorten ontstaan.

Voor de distributie van therapeutische radio-isotopen (en voor met reactoren geproduceerde diagnostische radio-isotopen) is een goed

werkende hot cell infrastructuur onmisbaar. Er zijn in Europa 2 laboratoria (in Petten en Fleurus) van meer dan 45 jaar oud, die in de komende 10-15 jaren een investering in renovatie of nieuwbouw vergen.

De markt blijft fragiel: uitval van één grote reactor, of één groot hot cell laboratorium kan al voor leveringsproblemen op wereldschaal zorgen, zowel op het gebied van diagnostische als therapeutische radionucliden.

Nederland is in de unieke positie dat een aanzienlijk deel van de leveringsketen van radiofarmaceutische producten in eigen land aanwezig is: van onderzoek en ontwikkeling via de productie van de radionucliden tot de verwerking van deze radionucliden tot radiofarmaceutische ingrediënten en producten.

Het bestrijken van een groot deel van de leveringsketen maakt ook dat Nederland een goede positie heeft om het land te blijven waar nieuwe radiofarmaceutische producten ontwikkeld worden. De nabijheid van academische ziekenhuizen, een reactor, Hot Cell laboratorium en GMP laboratoria speelt daarbij een grote rol.

Mocht de HFR sluiten zonder dat de Pallas reactor gerealiseerd wordt, dan verliest Nederland haar positie binnen die leveringsketen. Als de bestraler wegvalt, is de kans namelijk groot dat ook de radiofarmaceut het werk naar het buitenland zal verleggen.

Een studie uitgevoerd in opdracht van de Europese Unie concludeert dat ondanks de nu lopende initiatieven tot vergroten van productiecapaciteit voor molybdeen-99 en het bouwen van nieuwe productiecapaciteit, het nodig is dat er nog een reactor bijgebouwd wordt binnen de EU om de zelfvoorzienendheid van de EU te garanderen en om tekorten op wereldschaal aan medische radionucliden te voorkomen. De studie wijst Pallas aan als de gerede kandidaat om de benodigde productiecapaciteit in de komende decennia te garanderen.

Het niet realiseren van de Pallas reactor zal daarnaast grote en negatieve gevolgen hebben voor de (lokale) werkgelegenheid in de nucleaire sector (verlies van ongeveer 1000 banen op de Petten site, en ongeveer hetzelfde aantal bij toeleveranciers). Ook zullen er in het algemeen grote negatieve gevolgen voor de nucleaire kennisinfrastructuur in ons land zijn, omdat ongeveer een derde van de mensen die in de nucleaire sector werken in Petten werkzaam zijn. Dit, samen met het verlies aan fysieke infrastructuur betekent dat de dienstverlening aan de nucleaire industrie, andere industrietakken en overheden zal ophouden.

Literatuur

- 1 Medische Isotopen, belang voor de wereld en kansen voor Nederland, uitgave van Nucleair Nederland, maart 2017. Tweede druk, april 2017.
- 2 Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland, Roobol, L.P., de Waard, I.R., RIVM rapport 2017-0063.
- 3 Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische isotopen, Roobol, L.P., de Waard, I.R., RIVM rapport 2018-0075.
- 4 NEA (2018), The supply of Medical Isotopes, 2018 Medical isotope Demand and Capacity Projection for the 2018-2023 period, NEA/SEN/HLGMR(2018)3, OECD Paris, <https://www.oecd-nea.org/cen/docs/2018/sen-hlgmr2018-3.pdf>.
- 5 European Research Reactor Position Paper for DGE Energy – 2018 report, http://ec.europa.eu/euratom/docs/European%20Research%20Reactor%20Position%20Paper%20for%20DGE%20Energy%20%202018%20report_20180801.pdf.
- 6 Zie bv. <https://www.fluxenergie.nl/belgie-trekt-558-miljoen-uit-voor-nucleaire-reactor-myrrha/?gdpr=accept> en https://sckcen.be/nl/Technology_future/MYRRHA.
- 7 Zie https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/s1-3_ekollegger_ire.pdf.
- 8 Informeel gesprek met Dr. Pierre-Yves Thro, CEA.
- 9 Informeel gesprek met Dr. Heiko Gerstenberg, FRM-II.
- 10 Zie <http://www.world-nuclear-news.org/Articles/Four-US-companies-chosen-for-Mo-99-production-fund>.
- 11 Zie <https://www.triumf.ca/cyclomed99/how-it-works>.
- 12 Zie <http://www.world-nuclear-news.org/Articles/New-record-for-cyclotron-isotope-production>.
- 13 Zie <https://www.triumf.ca/current-events/artms™-products-inc-licenses-canadian-technology-address-global-medical-isotope>.
- 14 European Study on Medical, Industrial and Research Applications of Nuclear and Radiation Technology, Contract ENER/17/NUCL/SI2.755660, Final Report – EC-01-08-D-30/07/2018, <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/ec-01-08-d-2018-07-30-final-report-for-publication.pdf>.
- 15 Informeel gesprek met Drs. Titus Tielens, Stichting Pallas voorbereiding.
- 16 Zie <https://www.tudelft.nl/tnw/onderzoek/in-de-spotlight/een-flexibele-bestralingsfaciliteit-voor-het-produceren-van-radio-isotopen/> en <https://www.tudelft.nl/2017/tu-delft/eerste-leverkankerpatient-behandeld-met-microbolletjes-bestraald-in-nieuwe-flexibele-bestralingsfaciliteit-tu-delft/>.
- 17 Isotope production in the 21st Century, proceedings of the 3rd international conference on isotopes, Brown, Darren, Harrison, Steven, Production Techniques of stable metal isotopes: current status and future trends, 1999
- 18 Zie https://www.noordhollandsdagblad.nl/cnt/dmf20190305_27134818/rem-dreigt-voor-ontwikkeling-kankermedicijn-wereld-nu-

- [afhankelijk-van-oude-russische-calutrons?utm_source=google&utm_medium=organic.](#)
- 19 MEDDraysintell (Goethals, P.-E. en Zimmermann, R.), Nuclear
Medicine World Market Report & Directory, edition 2017, 2018.
- 20 Zie
https://www.isotopes.gov/news/newsletter_archive/NIDC_Newsletter_13.pdf.
- 21 Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2013, vol. 7/8, blz. 11-13; zie ook
<https://www.farmatid.no/artikler/nyheter/starten-pa-noe-stort>;
<https://nordiclifescience.org/bayer-granted-marketing-authorization-in-norway-for-prostate-cancer-treatment/>; en
<https://www.mn.uio.no/kjemi/forskning/grupper/miljovitenenskap/miljovitenenskapbloggen/produksjon-av-det-radioaktive-legemiddelet-xofigo.html>.
- 22 Zie <https://www.ornl.gov/blog/ornl-review/methods-medicine-ornl-supplies-isotopes-used-cancer-therapy>;
<https://science.energy.gov/news/featured-articles/2018/06-20-18/> en
https://www.isotopes.gov/news/newsletter_archive/NIDCNewsletter12.pdf.
- 23 EANM 2018 conferentie, Düsseldorf, 13-17 oktober 2018,
gesprekken met deelnemers.
- 24 Informeel gesprek met Dr. Ronald Schram, NRG.
- 25 Zie <https://www.ntvg.nl/artikelen/reconstructie-lutetium-octreotaat>.
- 26 Zie <https://www.trouw.nl/samenleving/farmaceut-maakt-diagnosemiddel-voor-prostaatkanker-plots-drie-keer-zo-duur~a3de5e2e/>.
- 27 Zie
<https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2019/04/08/brief-magistrale-bereidingen-aan-tweede-kamer/brief-magistrale-bereidingen-aan-tweede-kamer.pdf>.
- 28 Technopolis, Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland.
Inventarisatie en relatie met publieke belangen, 2016
- 29 Analyse arbeidsmarkt en onderwijs Energy & Health Campus,
Technopolis, 2019
- 30 Delft University of Technology, Smetsers, R., v. Wolterbeek, B.,
Gelder, P. Huitema, K, v. Zalen, E., Peiling nationale
kennisbehoefte straling en nucleaire veiligheid, 2018

Bijlage

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
99m Tc	reactor	gamma	SPECT	51% van de beschreven onderzoeken in de richtlijnen van de NVNG	zeer veel	lichte stijging	lichte stijging	Voor alle diagnostische onderzoeken met technetium zijn in principe alternatieven beschikbaar, maar in veel gevallen zijn dit duidelijk minder goede oplossingen: minder goede diagnostiek, duurder, en/of hogere stralingsdosis voor de patiënt. Alternatieve nucliden zijn 111 In of 123 I, dit levert in het algemeen een hogere stralingsdosis op voor de patient	Lichte stijging met name door opkomst landen waar nucleaire geneeskunde in opkomst is. Er zijn verschillende productiemethoden in onderzoek
131 I	reactor		SPECT	mIBG, meting van nierfunctie, bijnier, jodium uptake, total body	veel	stabiel	stabiel		

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
111 In	cyclotron	gamma	SPECT	cisternal scintigrafie, gelabeld met SSRT is het mogelijk voor stadiering, therapie planning en follow up NEN-GEP tumoren	weinig	daalt sterk	beperkt		111 In SSRT SPECT is inferieur aan 68 Ga somatostatin (bijv. DOTATATE) PET voor NEN-GEP tumoren
186 Re	reactor	gamma	SPECT	zelfde chemie als 99mTc, maar veel duurder. Voornamelijk gebruik voor gewrichten	weinig	stabiel, potentieel stijging			
81m Kr	reactor	gamma	SPECT	ventilatie scintigrafie	weinig	stabile		CT scan, sommige patiënten hebben een contra-indicatie voor een CT scan i.v.m. de te gebruiken contrastvloeistof. MRI met spin-gepolariseerd Helium-3 of Xenon 129	

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
195m Pt	reactor/cyclotron	gamma	SPECT	research	weinig	weinig	sterke stijging		Experimenteel. Wordt ingebouwd in chemotherapie zodat in beeld gebracht kan worden waar de chemotherapie heen gaat in het lichaam. Ook zendt het Auger electronen uit dit is interessant voor botaandoeningen
18 F	cyclotron	positronen, Cherenkov-straling	PET	vele toepassingen	veel	stijging			stijging i.v.m. nieuwe indicaties en nieuwe techniek, whole body PET aldus een Nederlandse expert

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
68 Ga	cyclotron	positronen, Cherenkov-straling	PET	maligne lymfoma, cardiac sarcoidose, nier infectie, koort focus, interstitiele long afwijkingen. NET van het GEP systeemTherapeutic met 177 Lu voor prostaatkanker	weinig	stijging			hoge potentie als PET nuclide, maar vervangt niet alle 18F nuclides. Stijging door nieuwe indicaties en nieuwe techniek, whole body PET (wordt niet alleen bij gemetastaseerd prostaatkanker gebruikt maar ook bij primair prostaatkanker)
89 Zr	cyclotron	positronen	PET	research	weinig	onbekend		alternatief voor 124I	first in human studie 89 Zr labeled atezolizumab middels PET met als doel of therapie effectief is. Verder verwachting van expert dat dit alleen verder gebruikt gaat worden in research,

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
									omdat het kostbaar is en stralingsbelasting is hoog
64 Cu	reactor	positronen	PET	PET tracer in ontwikkeling	Experimenteel	alleen lokaal beschikbaar, potentiële stijging			Nadeel is de lange halveringstijd (13 uur) en daardoor de relatief hoge stralingsbelasting voor de patient. In NL geen instituut wat dit kan leveren
82 Rb	cyclotron	positronen	PET	myocard perfusie	weinig	stijgt		15 O-H ₂ O of 13 N-NH ₃ , alleen mogelijk als betreffende ziekenhuis een cyclotron heeft, want hebben korte halfwaarde tijden. Ander alternatief is 99 Tc, hiermee zijn geen kwantitatieve metingen mee mogelijk	

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
13N ammonia	cyclotron	positronen	PET	myocard perfusie	weinig	onbekend			alleen mogelijk als betreffende ziekenhuis een cyclotron heeft, want heeft korte halfwaarde tijd van 10 minuten
15 O water	cyclotron	positronen	PET	myocard perfusie	weinig	onbekend			alleen mogelijk als betreffende ziekenhuis een cyclotron heeft, want heeft korte halfwaarde tijd van 2 minuten
124 I	cyclotron	positronen	PET	PET Schildklier beeldvorming / mIBG-PET	weinig	onbekend			PET schildklier beeldvorming / kan ook gebruikt worden voor planning van 131I mIBG therapie; hoge patient dosimetrie. Wanneer mogelijk zou dit nuclide vervangen moeten worden door 89 Zr

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
186 Re	reactor	beta	Therapie	Bot-metastasen	weinig	stabiel	daling	zie alternatieven bij 90 Y voor gewrichtsaandoeningen	geen alternatief
177 Lu	reactor	beta en gamma	Therapie	PSMA: castratie resistente prostaatkanke r en metastasen; Dotatate: neuro endocriene tumoren van het GEP systeem;	weinig	zeer sterke stijging	zeer sterke stijging	Prostaat: externe radiotherapie. Alternatieve nucliden zijn mogelijk voor botmetastasen. Voor andere metastasen op afstand zijn geen alternatieven. Voor sommige patiënten zal een behandeling niet met 177 Lu second best zijn. Onderzocht wordt of 225 Ac PSMA ook geschikt is voor radioimmunotherapie van castratieresistente prostaatcancer. Voor de behandeling van NET met 177 Lu-DOTATATE is een alternatief beschikbaar welke sterker nefrotoxisch is (90 Y DOTATATE).	theranostic met 68 Ga; verwachting is dat andere antidiodes ook gelabeld kunnen worden aan Lu waardoor ook andere kankersoorten in aanmerking komen voor behandeling met Lu. In verband met nieuwe behandelmethoden prostaatcarcino om met Lu 177 PSMA wordt een sterke stijging verwacht aldus Nederlandse experts. gelabeld met zoledronate

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
									heeft het een hogere absorptie vermogen in het bot dan ¹⁵³ Sm (98 % versus 67%)
90 Y	reactor	beta	Therapie	gewrichten, radio-embolisatie lever (SIRT), Zevalin, NET van GEP systeem (DOTATATE)	weinig	stabiel	stijging	Voor de behandeling van levertumoren met microsferen kan ook ¹⁶⁶ Ho gebruikt worden. Voor de behandeling van gewrichten zijn ook andere nucliden beschikbaar zoals ¹⁶⁹ Er, ¹⁸⁶ Re, maar ieder gewricht heeft een optimaal	Voor gebruik met DOTATATE is ¹⁷⁷ Lu minder nefrotoxisch dan ⁹⁰ Y, daarom heeft ¹⁷⁷ Lu DOTATATE voorkeur bij radioimmunotherapie

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
								nuclide.	
188 Re	reactor	beta en gamma	Therapie	pijnbestrijding bij bot-metastasen	weinig	potentiele stijging			wordt in Nederland alleen toegepast in Meander MC in Amersfoort in studieverband
89 Sr	reactor	beta	Therapie	pijnbestrijding bij bot-metastasen van prostaat-kanker	weinig	daalt	daling	pijnbestrijding met medicatie (opiaten)	
153 Sm	reactor	gamma	Therapie	pijnbestrijding bij bot-metastasen	weinig	stabiel	daling	pijnbestrijding met medicatie (opiaten)	
131 I	reactor	beta	Therapie	Schildkliertherapie / neuroendocriene tumoren (MIBG)	veel	stijging / stabiel	stabiel	geen alternatieven voor schildkliertherapie / alternatieve therapieën van NET zonder radioisotopen zijn inferieur. Als alternatief kunnen de volgende isotopen gebruikt worden 90 Y DOTATATE of 177 Lu DOTATATE voor behandeling met	pre klinische studies zijn gaande of het theranostic 123 I /131I geschikt is voor de behandeling van gemetasaseerd melanoom. Een probleem is de geabsorbeerde dosis in melanine rijke weefsels, zoals

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
								radioimmuno-therapie van NET	de huis, donker ogen, en de hersenen
166 Ho	reactor	beta	Micro-brachy therapie	radio-embolisatie lever middels microsferen	weinig	stijging	sterke stijging	90 Y kan ook gebruikt worden voor de behandeling van levertumoren met microsfreren	volgens een Nederlandse expert is de verwachting 400 toedieningen per jaar
212 Pb	reactor	beta	Therapie	in ontwikkeling als nuclide voor radio immuno-therapie	experimenteel	onbekend			fase I studie naar 212 Pb gaat starten
117m Sn		beta	Therapie	pijn behandeling bij bot-metastasen, synovectomie	weinig	stabiel			
32 P	reactor	beta	Therapie	bloedziekte, maligne ascites	weinig	stabiel		geen alternatieven beschikbaar voor de behandeling van bloedziekten, alternatieven voor maligne ascites zijn onbekend.	
169 Er	reactor	beta	Therapie	kleine gewrichten	weinig	stabiel, potentiele		zie alternatief 90 Y	

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
						stijging			
67 Cu	cyclotron	beta	Therapie	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	Experimenteel	onbekend			
46 Sc	cyclotron	beta	Therapie	paliatieve behandeling van bot-metastasen	Experimenteel	onbekend			gelabeld met zoledronate heeft het een hogere absorptie vermogen in het bot dan ¹⁵³ Sm (82 % versus 67%)
47 Sc	cyclotron	beta	Therapie	experimenteel , paliatieve behandeling van bot-metastasen	Experimenteel	onbekend			experimenteel artikel: Theranostics in nuclear medicine practice
211 At	cyclotron	alpha	Therapie	behandeling van kanker (glioblastoma)	Experimenteel	onbekend	sterke stijging wordt verwacht voor alle alpha emitters		Onderzoek naar alfa emitters in therapie is in opkomst. Er worden veelbelovende resultaten geboekt. Thorium is in
212 Bi		alpha	Therapie		Experimenteel	onbekend			
213 Bi		alpha	Therapie		Experimenteel	onbekend			
222 Rn	reactor	alpha	Therapie		Experimenteel	onbekend			

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
223 Ra	reactor	alpha	Therapie	botmetastasen prostaatkanke r	weinig	weinig			ontwikkeling bij Bayer. Bi en Ac zijn niet in grote hoeveelheden verkrijgbaar en daardoor minder geschikt om onderzoek naar te doen aldus een Nederlandse expert.
225 Ac	reactor	alpha	Therapie	behandeling van kanker (leukemie, prostaat PSMA-617)	Experimenteel	onbekend	Voor deze therapieën is geen alternatief		
149 Tb	cyclotron	alpha	Therapie		Experimenteel	onbekend			
227 Th		alpha	Therapie	non-Hodgkin lymfoom, verwachting is dat meer antilichamen gelabeld kunnen worden aan Th, waardoor ook andere kankersoorten met thorium behandeld kunnen worden (bron website bayer)	Experimenteel	onbekend			
106 Ru / 106 Rh		Beta	Brachytherapie			onbekend			

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
125 I	reactor		Brachytherapie	prostaat / markerzaadjes bijvoorbeeld voor tumorlocalisatie van mammacarcinoom evt. voorafgaand aan chemotherapie.	standaard	stabiel/ stijgt		voor prostaatcarcinoom kan ook brachytherapie met een afterloader met 192 Ir toegepast worden, of externe radiotherapie met meer dosis voor het gezonde weefsel als gevolg.	door komst ander marker materiaal (bijv. met behulp van magnetisme) is de verwachting dat het gebruik van 125 I als markerzaadje verdwijnt
198 Au	reactor	beta	Brachytherapie	verschillende soorten kanker, vooral als er sprake is van vochtophoping van vloeistoffen tussen weefsels	lijkt niet meer gebruikt te worden	onbekend			geeft in korte tijd hoge doses af, dit is een therapeutisch voordeel, maar leidt tot hoge doses voor medewerkers.
Ir 192	reactor	beta	Brachytherapie	Brachy-HDR-apparaat: baarmoeder/hals, vagina, blaaswand, slokdarm	standaard	stabiel	lichte daling	eventueel kan dit vervangen worden voor externe radiotherapie, voor gynaecologische tumoren is dit inferieur.	

Nuclide	Cyclotron / reactor	Toegepaste straling	Modaliteit	Toepassing o.a.	Gebruik heden in Nederland	Toekomstig gebruik in Nederland	Toekomstig gebruik wereldwijd	Alternatief	Opmerkingen
60 Co	reactor	gamma	externe radiotherapie / callibratie bron	callibratie nuclide voor gammacamera's. Externe radiotherapie, gamma-knife	standaard	stabiel		externe radiotherapie, minder precies. Protontherapie kan in de toekomst misschien een alternatief zijn.	
86 Y / 90 Y	zie betreffende nuclides	zie betreffende nuclides	Theragnostics	zie betreffende nuclides	zie betreffende nuclides	zie betreffende nuclides	zie betreffende nuclides	zie betreffende nuclides	zie betreffende nuclides
68 Ga / 177 Lu									
64Cu/67 Cu									
44Sc/47 Sc									
124I/131 I									
123I/131 I									
44Sc/177 Lu									
99mTc/188Re									
152 Tb/ 149 Tb									
155Tb / 149 Tb									

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag