

Medische isotopen en de Hoge Flux Reactor in Petten

Den Haag, februari 2003

1. Inleiding

Naar aanleiding van de tijdelijke sluiting van de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten begin 2002 heeft de Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) een overleg gehad met de Tweede Kamer. Naar aanleiding van het overleg heeft de Minister van VROM in de brief van 13 maart 2002 aan de Voorzitter van de Vaste Commissie voor VROM van de Tweede Kamer der Staten-Generaal toegezegd "in overleg te treden met mijn collega's van Economische Zaken (EZ) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om te onderzoeken of er mogelijkheden zijn de levering van radio-isotopen in de toekomst zekerder te stellen dan thans het geval is, wanneer zich onverhoopt veiligheidsproblemen voordoen."

Vervolgens is een werkgroep opgericht waarin vertegenwoordigers van de Ministeries van VROM, VWS, EZ en de Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskundigen (NVNG) zitting hadden.

Dit rapport is als volgt opgebouwd

- Hoofdstuk 2 van dit rapport geeft antwoord op de vraag voor welke producten de HFR bestralingen uitvoert, wat de medische toepassingen van de producten zijn, of medici hiervoor andere isotopen kunnen gebruiken dan wel er alternatieve therapieën beschikbaar zijn.
- In hoofdstuk 3 is onderzocht of er alternatieve productietechnieken beschikbaar zijn.
- In hoofdstuk 4 is na afweging van de omvang van de toepassing, het marktaandeel van de HFR en de beschikbaarheid van de alternatieven, een selectie gemaakt van de in de HFR geproduceerde, kwetsbare, radio-isotopen waarvan onderzocht is of de levering zekerder kan worden gesteld. Tevens is de productiecapaciteit van de geselecteerde isotopen weergegeven.
- In hoofdstuk 5 is nagegaan of er sprake is van samenwerkingsverbanden tussen de belangrijkste radio-isotopen producerende researchreactoren in Europa.
- Hoofdstuk 6 gaat in op de gevolgen van een kortstondige, langdurige of definitieve stop van de HFR met betrekking tot de productie van deze als kwetsbaar benoemde producten van de HFR.
- Hoofdstuk 7 bevat conclusies en aanbevelingen.

Het rapport heeft twee bijlagen.

- In bijlage 1 wordt ingegaan op de registratie-eisen voor reactoren in verband met de productie van radiofarmaca en
- in bijlage 2 zijn de bevindingen uit relevante rapporten van de EU en de OESO weergegeven.

Naast de reeds bij de departementen en de NVNG beschikbare kennis en informatie is de benodigde informatie op de volgende wijze verkregen. De Nuclear Research and consultancy Group (NRG, bedrijfsvoerder van de HFR) heeft in opdracht van VROM een onderzoek verricht naar de alternatieve mogelijkheden voor de HFR met betrekking tot de productie van medische isotopen. Daarnaast is een literatuurstudie gedaan en is alle belangrijke leveranciers van medische isotopen gevraagd in welke mate zij afhankelijk zijn van de HFR voor de levering van de door hen op de markt gebrachte medische isotopen en of ze ook gebruik (kunnen) maken van andere reactoren.

De locatie Petten

Op het terrein van de locatie Petten zijn vier bedrijven gevestigd waar gewerkt wordt met straling.

Het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek (GCO) van de Europese Unie is eigenaar van en heeft een vergunning voor het in werking hebben van de Hoge Flux Reactor (HFR).

Het Energieonderzoek Centrum Nederland (ECN) voert onderzoek uit op het gebied van energie (bijvoorbeeld onderzoek naar zonne-energie, windenergie, biomassa en schoon fossiel) en adviseert aan overheden en bedrijfsleven op het gebied van energie- en milieuvraagstukken.

In 2001 heeft ECN haar nucleaire activiteiten overgedragen aan de vennootschap (vof) Nuclear Research & consultancy Group (NRG). NRG richt zich op nucleair onderzoek en advisering voor overheid en bedrijfsleven. NRG is bedrijfsvoerder van de HFR.

Mallinckrodt Medical, een onderdeel van Tyco Healthcare, produceert en levert generatoren en radiofarmaca.

De bedrijven zijn onderling op allerlei manieren met elkaar verweven. Er is sprake van het gezamenlijk gebruik van gebouwen en infrastructuur en van uitbesteding van werkzaamheden aan elkaar. Het bijzondere van de locatie Petten is dat de bestralingsfaciliteit (HFR), de Molybdeenfabriek (waar het Molybdeen uit de in de HFR bestraalde targets wordt

gehaald) en de productie van de generatoren en radiofarmaca (Mallinckrodt Medical) zich op één terrein bevinden. Dit heeft onder meer het voordeel dat er geen transporten van radioactief materiaal tussen deze productie-eenheden over grotere afstanden dan die op het terrein hoeven plaats te vinden.

2. De producten van de HFR

De HFR speelt een belangrijke rol bij de productie van medische radio-isotopen, met als eindproducten de zogenaamde radiofarmaca en lokale bestralingsbronnen. Zowel nucleaire geneeskundigen als radiotherapeuten passen medische radio-isotopen toe bij patiënten. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen radioactieve stoffen voor diagnostische toepassingen en die ten behoeve van therapeutische doeleinden. Tevens wordt de HFR enkele malen per jaar gebruikt voor de Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), waarbij de patiënt met neutronen van de reactor wordt bestraald. Deze therapie is nog in ontwikkeling.

Hieronder worden voor de verschillende producten van de HFR de toepassing en de karakteristieken beschreven. Voor molybdeen-99 (Mo-99) en iridium-192 (Ir-192) is tevens het marktaandeel vermeld.

In de HFR worden de volgende medische isotopen geproduceerd:

1. Molybdeen-99 (voor diagnostische toepassingen)

De overgrote meerderheid van de radiofarmaca, die worden gebruikt voor diagnostische toepassingen, bestaan uit een specifieke drager (bijvoorbeeld een eiwit) gemerkt met het radioactieve technetium-99m (Tc-99m). Technetium-99 is het vervalproduct van molybdeen-99 (Mo-99).

Molybdeen-99 heeft zelf niet de juiste eigenschappen om direct aan patiënten toe te dienen. Het vervalproduct technetium-99m heeft een halveringstijd van 6 uur wat goed past bij de duur van een werkdag. Het straalt voldoende lang om goed onderzoek te kunnen doen bij een patiënt, en na een etmaal is er maximaal 6 % van de straling over in de patiënt. Technetium-99m heeft een te korte halveringstijd om over grote afstanden te kunnen worden vervoerd, maar dankzij molybdeen-99 kan er overal en altijd technetium-99m beschikbaar zijn.

Molybdeen-99 heeft een halveringstijd van 66 uur. Dat betekent, dat na 66 uur er nog de helft van de radioactiviteit van molybdeen over is. Ten opzichte van de duur van een werkweek van 5 dagen (120 uur) is een halveringstijd van 66 uur aantrekkelijk. In de praktijk behoeft er slechts eenmaal per week een nieuwe hoeveelheid molybdeen-99 in een ziekenhuis te worden aangevoerd om de hele week van voldoende molybdeen-99 verzekerd te zijn. De halveringstijd van 66 uur staat ook toe, dat molybdeen-99 over grote afstanden kan worden vervoerd. Transatlantisch transport is mogelijk. Door het natuurlijke verval van het product (molybdeen-99 verliest per 24 uur 22% van zijn activiteit) kan geen voorraadvorming plaatsvinden.

Zonder molybdeen-99 wordt de aanvoer van technetium-99m onmogelijk en zonder technetium-99m kan het overgrote deel van de diagnostische verrichtingen binnen de nucleaire geneeskunde niet meer worden uitgevoerd. Er zijn geen alternatieve medische isotopen of alternatieve therapieën op korte termijn beschikbaar. Wanneer er alternatieve medische isotopen zouden komen, dan is de verwachting dat daar tal van nadelen aan kleven zoals hogere kosten, meer stralingsbelasting en meer logistieke problemen.

Technetium-99m zendt uitsluitend gammastraling uit met een energie die zeer geschikt is voor detectie buiten het lichaam en die een minimale stralingsbelasting voor de patiënt oplevert. De straling van technetium-99m kan ook effectief met lood worden afgeschermd, waardoor de stralingsbelasting voor de omgeving tot een minimum kan worden teruggebracht. Bovendien levert technetium-99m vrijwel geen radioactief afval op.

De ideale stralingseigenschappen van technetium-99m hebben ertoe geleid, dat er gedurende tientallen jaren veel werk is gemaakt van de ontwikkeling van diverse dragers (zoals bepaalde eiwitten) die gemerkt kunnen worden met technetium-99m. Het type onderzoek bepaalt de keuze van de drager.

Het toepassingsgebied van Mo-99/Tc-99m is heel breed, variërend van onder meer hartpatiënten en patiënten met klachten van het bewegingsapparaat tot patiënten met klachten aan de urinewegen en patiënten met kanker.

In de wereld worden per jaar ± 30 miljoen medische handelingen (waarvan in Europa ± 10 miljoen en in de VS ± 13 miljoen) en ruim 100 miljoen laboratoriumtesten met radio-isotopen uitgevoerd. Bij ruim 70% van de radiodiagnostiek wordt gebruik gemaakt van molybdeen-99 / technetium-99m. De omvang van de toepassing van molybdeen is circa 250.000 patiënten per jaar in Nederland en 7 miljoen patiënten per jaar in Europa.

Molybdeen-99 wordt voornamelijk geproduceerd door een vijftal bedrijven. Deze bedrijven maken gebruik van een zevental researchreactoren, waarvan vier in Europa. Zie Tabel 1.

Tabel 1: Overzicht producenten van Mo-99 en de daarvoor gebruikte reactoren*

Producent	Gebruikte reactor (% productie van ⁹⁹ Mo)	Totaal ⁹⁹ Mo
1. MDS-NORDION (Canada)	NRU (45%)	45%
2. Mallinckrodt Medical (Nederland)	HFR (18%), BR2 (3%)	21%
3. IRE (België)	HFR (9%), BR2 (5%), OSIRIS (2%), FRJ2 (2%)	18%
4. NECSA (Zuid-Afrika)	SAFARI-1 (9%)	9%
5. ANSTO (Australië)	HIFAR (2%)	2%
6. Anderen (wereld)	Anderen (5%)	5%

* gegevens d.d. 2001 (gegevens NRG)

Nordion en Mallinckrodt Medical behoren tevens tot de vijf grootste farmaceutische bedrijven en hebben dus een "dubbelrol" in deze bedrijfstak.

De HFR draagt voor bijna 30% bij aan de totale wereldproductie van molybdeen-99.

De productie van Molybdeen-99 als grondstof voor de productie van Technetiumgeneratoren

Technetium is een niet in de natuur voorkomend metaal, dat pas in 1937 werd ontdekt. Een belangrijk isotoop van Technetium is Technetium-99m. Dit isotoop heeft een halveringstijd van 6 uur en vervalt naar Technetium-99. De methode om Technetium te maken is via Molybdeen-99. Dit isotoop vervalt met een halveringstijd van 66 uur in Technetium-99m. De meest effectieve manier om Molybdeen te produceren is via kernsplijting van Uranium-235 met behulp van neutronen. Ca. 6% van alle gespleten uraniumkernen levert het splijtingsproduct Molybdeen-99 op.

In de HFR worden Uraniumtargets, die lijken op vlakke plaatjes, bestraald. Deze bestraling gebeurt door de targets te plaatsen in een zogenaamde targethouder, die op zijn beurt weer geplaatst is in een rek dat zich bevindt bij de buitenwand van het reactorvat van de HFR. Iedere targethouder is voorzien van een eigen, gesloten koelsysteem. Door een neutronen bombardement vanuit de kern worden de uraniumkernen in de targets verspleten. Na een bestralingsduur van ca. 1 week in de HFR worden de targets in een transportcontainer naar de Molybdeen Productie Faciliteit vervoerd, die zich elders op het terrein bevindt.

Naast de productie van Mo-99 via het kernsplijtingsproces van U-235 is er nog een methode om Mo-99 in een reactor te bestralen. Door Mo-98 met neutronen te bestralen ontstaat door activering (vangst van een neutron in de kern van een Mo-98 atoom) Mo-99. Het nadeel van dit proces is dat de opbrengst veel geringer is dan wat met kernsplijting kan worden verkregen, terwijl het product behalve Mo-99 een hoog gehalte Mo-98 bevat.

In twee productielijnen van elk 5 zogenaamde hot cells (loodcellen met dikke doorzichtige voorkanten waarbinnen met behulp van aan de buitenkant te bedienen manipulatoren allerlei bewerkingen zijn uit te voeren) wordt via een aantal chemische processen Molybdeen gewonnen uit het bestraalde Uranium. Het Molybdeen wordt geproduceerd als een zout (natrium molybdaat). Dit zout wordt na te zijn opgelost in water in een roestvrij stalen flacon opgevangen. Deze flacon wordt op zijn beurt weer met een transportcontainer naar Mallinckrodt Medical vervoerd.

Bij Mallinckrodt Medical wordt deze molybdeenoplossing in Technetiumgeneratoren, ook wel Technetium-koeien genoemd, gestopt. Het wordt ook verpakt in transportcontainers naar de VS of Japan getransporteerd waar het vervolgens ook in Technetiumgeneratoren wordt geplaatst. Per batch kunnen er meer dan 500 Technetiumgeneratoren worden gevuld, die ieder voor 100 tot 200 patiënten in een ziekenhuis voor een week technetium-99m kunnen opleveren. Per 24 uur verliest de Technetiumgenerator 22% aan product door radioactief verval (halveringstijd van Mo-99 is 66 uur) zodat snel transport noodzakelijk is. Dit transport geschiedt binnen Europa over de weg dan wel per vliegtuig voor grotere en/of overzeese bestemmingen.

Bij het 'melken' van de technetium-koe wordt het Technetium-99m middels een waterige oplossing uit de molybdeen/technetium oplossing gespoeld. Het Technetium-99m heeft een drager, bijvoorbeeld een eiwit, nodig om aan een patiënt toegediend te kunnen worden. De gebruikte drager is specifiek voor de medische toepassing.

2. Jodium-131 (voor therapeutische en diagnostische toepassingen)

Jodium-131 ($I-131$) ontstaat bij de productie van molybdeen-99 en wordt toegepast bij de behandeling van schildklieraandoeningen. De omvang van de toepassing is groot. Per jaar wordt 5 tot 10% van de nucleaire diagnostiek met Jodium-131 verricht. Er zijn geen alternatieve therapieën beschikbaar op korte termijn. Het zou veel tijd kosten om een preparaat te ontwikkelen dat in werkzaamheid kan wedijveren met Jodium-131.

Jodium-131 wordt ook in andere reactoren dan de HFR geproduceerd. Het heeft een halveringstijd van 8 dagen en is dus goed over langere afstanden te vervoeren.

Het marktaandeel van IRE (België) voor Jodium-131 is wereldwijd ongeveer 40%. IRE betreft de helft van de targets, nodig voor de productie van Jodium-131, van de HFR. Mallinckrodt Medical koopt al zijn Jodium-131 bij IRE. Mallinckrodt Medical kan op de locatie Petten geen Jodium-131 winnen uit de door de HFR bestraalde targets omdat daarvoor geen faciliteit (een zogenaamde hot cell) beschikbaar is.

3. Iridium-192 (voor therapeutische toepassingen)

Iridium-192 ($Ir-192$) wordt veel gebruikt als een gesloten bestralingsbron bij inwendig lokale bestralingen (brachytherapie). Deze medische toepassing heeft een omvang van ongeveer 10.000 patiënten per jaar, waarvan 1500 tot 3000 behandelingen per jaar in Nederland.

Ook wordt Iridium-192 toegepast in de vorm van implanteerbare raalden. In noodsituaties kan hier als alternatieve therapie externe bestraling worden toegepast.

Iridium-192 heeft een vervaltijd van 74 dagen. Deze lange vervaltijd impliceert de mogelijkheid dat voorraden gevormd kunnen worden en dus met reactorstops van enige weken tot enige maanden rekening kan worden gehouden.

Het marktaandeel van de HFR voor de medische markt van Iridium-192 bedraagt wereldwijd minimaal 70%, terwijl dat voor de industriële markt wellicht nog hoger is. Er kan niet zomaar naar een andere leverancier van de Iridiumbron worden overgestapt, omdat de vorm van de bron moet passen in de door het ziekenhuis gebruikte apparatuur. Wel is het mogelijk een bron langer te gebruiken in noodsituaties.

4. Jodium-125 (voor therapeutische toepassingen)

Jodium wordt in de vorm van implanteerbare zaadjes toegepast voor de behandeling van prostaatcancer. De omvang van de toepassing is circa 25.000 patiënten per jaar in Europa, waarvan 2500 in Nederland. In noodsituaties kan als alternatieve therapie externe bestraling worden toegepast. Jodium-125 heeft een halveringstijd van 60 dagen zodat voorraadvorming alsmede transport over langere afstanden mogelijk zijn.

5. Samarium-153 (voor therapeutische toepassingen)
Samarium wordt gebruikt voor pijnverlichting bij patiënten met bottumoren. De omvang van de toepassing is gering. Alternatieve radiofarmaca zijn Rhenium-186 en Strontium-89. Deze isotopen worden ook in andere reactoren dan de HFR geproduceerd. Samarium heeft een korte halveringstijd (47 uur) zodat voorraadvorming en transport over langere afstanden niet mogelijk zijn.
6. Xenon-133 (voor diagnostische toepassingen)
Xenon wordt toegepast bij diagnostiek voor de longfunctie. De rol van Xenon is thans betrekkelijk beperkt. Alternatieve radiofarmaca zijn Krypton-81m of aerosolen gelabeld met Technetium-99m. Xenon heeft een halveringstijd van ruim 5 dagen zodat voorraadvorming niet maar transport over langere afstanden wel mogelijk is.
7. Rhenium-186 (voor therapeutische toepassingen)
Rhenium wordt gebruikt voor de pijnverlichting bij patiënten met bottumoren of uitzaaiingen in het bot. De omvang van de toepassing is circa enkele duizenden patiënten per jaar in Europa. Alternatieven zijn Strontium-89 of Samarium-153. Rhenium heeft een halveringstijd van bijna 4 dagen zodat voorraadvorming niet maar transport over langere afstanden wel mogelijk is.
8. Strontium-89 (voor therapeutische toepassingen)
Strontium wordt gebruikt voor de pijnverlichting bij patiënten met bottumoren of uitzaaiingen in het bot. De omvang van de toepassing is circa enkele duizenden patiënten per jaar in Europa. Alternatieven zijn Rhenium-186 of Samarium-153. Strontium heeft een halveringstijd van 50,5 dagen zodat voorraadvorming en transport over langere afstanden mogelijk zijn.
9. Yttrium-90 (voor therapeutische toepassingen)
Yttrium wordt regulier toegepast bij de behandeling van gewrichtsontstekingen. De omvang van de toepassing is gering. Daarnaast lopen er in Nederland enkele klinische studies. Yttrium heeft een halveringstijd van 64 uur zodat voorraadvorming niet maar transport over langere afstanden wel mogelijk is.
10. Erbium-169 (voor therapeutische toepassingen)
Erbium wordt op kleine schaal toegepast bij de behandeling van gewrichtsaandoeningen. Erbium heeft een halveringstijd van ruim 9 dagen zodat voorraadvorming niet maar transport over langere afstanden wel mogelijk is.
11. Lutetium-177 (voor therapeutische toepassingen)
Lutetium wordt toegepast in klinische studies, waaraan in Nederland een klein aantal patiënten deelneemt. Lutetium heeft een halveringstijd van bijna 7 dagen zodat voorraadvorming niet maar transport over langere afstanden wel mogelijk is.
12. Holmium-166 (voor therapeutische toepassingen)
Holmium verkeert nog in een experimenteel stadium. De ingeschatte omvang van de toepassing is zeer gering.
13. BNCT therapie (Boron Neutron Capture Therapy)
BNCT therapie is een therapie, die nog in ontwikkeling is, voor de behandeling van hersentumoren, waarbij patiënten in de reactor worden gebracht om bestraald te worden met neutronen. De omvang van de toepassing is enkele patiënten per jaar. De therapie is zuiver aan de HFR gekoppeld. In Europa is geen andere reactor geschikt voor deze behandeling.

Tabel 2: Overzicht producten HFR, toepassingen en alternatieven

Radio-isotoop	Aantal patiënten	Wereldmarkt aandeel HFR	Alternatieve therapie	Alternatief isotoop	Voorraad in theorie mogelijk	Trans-atlantisch transport	Productie met reactor	Productie met versneller	Andere reactor
Mo-99	++	30%	-	-	-	+	+	-	+
I-131	++	20%	-	-	-	+	+	-	++
Ir-192	+	70%	-	-	+	+	+	-	+/-
I-125	+	nb	+	-	+	+	+	-	+
Sm-153	-	nb	-	+	-	-	+	+	+
Xe-133	-	nb	-	+	-	+	+	-	+
Re-186	+/-	nb	-	+	-	+	+	+	+
Sr-89	+/-	nb	-	+	+	+	+	-	+
Y-90	-	nb	-	-	-	+	+	-	+
Er-169	- -	nb	-	-	-	+	+	-	+
Lu-177	- -	nb	-	-	-	+	+	-	+
Ho-166	- -	nb	-	-	nvt	nvt	+	-	+

nb = niet bepaald

nvt = niet van toepassing

3. Alternatieve productietechnieken: versnellers en andere reactoren

3.1 Gangbare praktijk

Er zijn drie methoden om radio-isotopen te produceren. De eerste methode is het splijten van zware elementen zoals uranium-235 in een reactor. Na de splijting worden de splijtingsproducten in dit geval de radio-isotopen, zoals Mo-99 en I-131, door middel van een chemische behandeling in zogenaamde hot cells gescheiden van het overige materiaal.

Bij de tweede methode worden de radio-isotopen gemaakt door in een reactor trefplaatjes (targets) te bombarderen met neutronen. Door de vangst van neutronen in de targets ontstaan activeringsproducten, zoals Ir-192.

In principe zou op deze manier uit Mo-98 Mo-99 verkregen kunnen worden. De opbrengst van Mo-99 is echter zeer veel lager dan wat met splijting mogelijk is.

De derde methode heeft in tegenstelling tot de vorige twee methoden geen reactor nodig. In dit geval worden in een versneller trefplaatsjes gebombardeerd met geladen deeltjes.

Voor de laatste twee methoden geldt dat naarmate de zuiverheid van het target materiaal hoger is des te zuiverder is het verkregen radio-isotoop. De zuiverheid is voor diverse aspecten van belang. De meest belangrijke zijn de (radio)toxiciteit en de mate van binding van de farmaca met het dragermateriaal. Indien de zuiverheid onvoldoende is dan moet het radio-isotoop chemisch worden nabehandeld in een hot cell. Deze chemische bewerkingen moeten leiden tot een preparaat dat geschikt is voor medische toepassing.

Een ander belangrijk aspect is de specifieke activiteit. Het streven is om enerzijds zo weinig mogelijk "vreemde stof" aan de patiënt toe te dienen, maar anderzijds de hoeveelheid straling wel zo groot mogelijk te laten zijn per hoeveelheid "vreemde stof". Om een zo hoog mogelijke activiteit per toegevoegd gewicht te krijgen is de dichtheid van de bundel neutronen en van de geladen deeltjes (flux), en de energie-inhoud van de deeltjes bepalend. Voor reactoren betekent dit dat de flux voldoende hoog moet zijn ($> 2 \cdot 10^{14}$ neutronen/[cm²·s]). Daarom zijn alleen de researchreactoren met een hoog vermogen ($> 7,5$ MWth) geschikt. Kerncentrales (bedoeld voor elektriciteitsproductie) zijn vanwege hun ontwerp en constructie meestal ongeschikt.

De straling van producten afkomstig van reactoren zoals de HFR is meestal β^- straling. Dit zijn (negatieve) elektronen met hoge energie. De producten die in versnellers ontstaan hebben de eigenschap om juist elektronen te vangen of zelf positief geladen deeltjes uit te zenden (positronen). Omdat de fysica van versnellers principieel verschillend is van die van reactoren kan, enkele uitzonderingen daargelaten, voor de productie van de specifieke groep reactorisotopen uitsluitend gebruik worden gemaakt van research reactoren en omgekeerd kan de specifieke groep van

versnellerisotopen alleen in versnellers worden gemaakt.

3.2 Alternatieve productiemethoden

Nagegaan is of een alternatieve productiemethode technisch mogelijk is voor een bepaald radio-isotoop. In zijn algemeenheid zullen alternatieve productiemethoden duurder zijn. Dit aspect is in dit rapport niet gekwantificeerd.

Een neutronengenerator is in principe een alternatief voor een reactor. Echter, de productie van neutronen opgewekt door een neutronengenerator is zo gering vergeleken met wat in een reactor mogelijk is, dat de productie van radiofarmaca door dergelijke generatoren niet mogelijk is. Een langere bestralingsduur is geen oplossing.

Een mogelijk alternatief voor een onderzoeksreactor zou een accelerator driven system (ADS) zijn. In een dergelijk "versneller aangedreven systeem" worden met protonen, die in een versneller zijn opgewekt, zware isotopen (bijvoorbeeld lood) gebombardeerd. De zware isotopen worden daardoor versplinterd (spallatie) waarbij neutronen worden geproduceerd. Deze neutronen botsen vervolgens op uraniumtargets die samen in feite een subkritische kernreactor vormen. Hierdoor wordt de neutronenproductie sterk verhoogd. Omdat de reactor subkritisch is kan de reactor zelf geen splijtingsreactie onderhouden. Deze technologie is nog in ontwikkeling zodat zij nog niet als een bruikbaar alternatief kan worden aangemerkt.

Een andere methode voor de productie van isotopen is het gebruik van versnellers. Daarmee kunnen zeer kortlevende isotopen gemaakt worden. Tevens kunnen er elektronen, röntgenstraling en gammastraling (röntgenstraling met hogere energie) mee worden opgewekt. In deze versneller worden de noodzakelijke kortlevende (en dus korte transporttijden) radio-isotopen geproduceerd. Ziekenhuizen beschikken soms zelf over een versneller. Deze zijn veelal alleen geschikt voor radiotherapie. Alleen het VU ziekenhuis heeft een eigen versneller voor het maken van isotopen voor medische toepassingen. De groei van het gebruik van de zogenaamde versneller radio-isotopen is momenteel groter dan die van de reactor radio-isotopen. Dit is een direct gevolg van de succesvolle ontwikkeling van PET (Positron Emission Tomography). Met deze afbeeldingstechniek, zoals die meestal wordt toegepast, verkrijgt de medicus met name informatie over het glucosemetabolisme van weefsels. Ten opzichte van CT (computer tomografie) en MRI (Magnetic Resonance Imaging), die morfologische informatie verschaffen, geeft PET functionele informatie. Nadeel van PET is dat de PET-opstelling binnen een reistijd van circa twee uur van een deeltjesversneller moet staan. In deze versneller worden de noodzakelijke kortlevende (en dus korte transporttijden) radio-isotopen geproduceerd. Het meest toegepaste versneller radio-isotoop is Fluor-18 met een vervalijd van 110 minuten. Ook voor versnellers geldt dat voor sommige isotopen de opbrengst vergeleken met die in een reactor zo gering (minstens 1000 maal lager) is, dat versnellers voor de productie van bijvoorbeeld Mo-99 of Tc-99m (voor medische toepassingen op grote schaal) geen alternatief zijn. Een langere bestralingsduur heeft in dat geval weinig effect omdat door radioactief verval na verloop van tijd evenveel (Mo-99) verval als er geproduceerd wordt.

Er zijn echter enkele isotopen (o.a. Kr-81m, Pd-103, Sn-117m, Sm-153, Re-186) die zowel met een versneller als met een reactor economisch rendabel kunnen worden geproduceerd. Maar voor de meeste en ook voor de belangrijkste radio-isotopen geldt dat deze of alleen in een reactor of alleen in een versneller kunnen worden gemaakt. Dit betekent dat zowel reactoren als versnellers nodig zijn. De gebruiker (arts) zal uiteindelijk bepalen welke behandelingstechniek (met het bijbehorende isotoop) de voorkeur verdient.

In tabel 2 is van de belangrijkste radio-isotopen aangegeven op welke wijze deze geproduceerd kunnen worden. Daaruit blijkt dat van alle radio-isotopen die met een reactor kunnen worden gemaakt en in de gezondheidszorg min of meer regulier worden toegepast, alleen Sm-153 en Re-186 ook met een versneller kunnen worden gemaakt

4.1 Kwetsbare producten

Na de inventarisatie van de in de HFR geproduceerde medische isotopen en de inventarisatie van andere productiemethoden, is een selectie gemaakt van de producten van de HFR waarvan onderzocht is of de levering zekerder kan worden gesteld (hierna te noemen de kwetsbare producten). De volgende criteria waren hierbij bepalend:

- de omvang van de toepassing;
- de beschikbaarheid van alternatieven (waaronder andere therapie, andere isotopen, andere productiemethoden);
- het marktaandeel van de HFR.

Na afweging van bovenstaande criteria zijn de volgende in de HFR geproduceerde medische isotopen aangemerkt als kwetsbaar:

1. Molybdeen-99 (technetium-99m) omdat het in Nederland 250.000 maal per jaar en in Europa 7 miljoen maal per jaar toegepast wordt ten behoeve van diagnostiek. Een alternatief isotoop, een alternatieve productiemethode of een andere behandeling is niet direct beschikbaar. Het marktaandeel van de HFR is wereldwijd 30%.
2. Iridium-192 omdat het op grote schaal wordt toegepast (1500 tot 3000 patiënten per jaar in Nederland) en er op korte termijn geen alternatieve behandelingsmethode of een andere productiemethode beschikbaar is. Het marktaandeel van de HFR is wereldwijd minimaal 70%.

De overige in de HFR geproduceerde medische isotopen zijn minder afhankelijk van de HFR en kunnen in een andere reactor of versneller gemaakt worden. In het geval ze een korte periode niet geleverd kunnen worden door de HFR ontstaan er in zijn algemeenheid geen onoverkomelijke problemen bij de behandeling van patiënten. Voor kleine groepen patiënten kan het gevolg zijn dat hun behandeling tijdelijk wordt uitgesteld.

4.2 Productiecapaciteit wereldwijd Mo-99

De geschatte productiecapaciteit per reactor en de geplande technische levensduur wordt in tabel 3 aangegeven. Op basis van deze tabel kan worden geconstateerd dat op dit moment in principe voldoende bestralingscapaciteit beschikbaar is. Om technische en logistieke redenen is het echter vaak niet mogelijk een tekort, dat zich op een bepaald moment op een bepaalde plaats op de wereld voordoet, te compenseren met een overschot op een andere plaats, dat zich wellicht ook nog op een ander moment voordoet.

In Canada is Nordion de belangrijkste producent. Met sterke ondersteuning vanuit de regering worden twee "MAPPLE" reactoren gerealiseerd, teneinde de toch al sterke positie van 70% van de wereldmarkt nog verder te versterken.

4.3 Productiecapaciteit wereldwijd Ir-192

De HFR zorgt voor minimaal 70% van de totale wereldproductie van Ir-192 terwijl de bijdrage aan de Europese markt eveneens minimaal 70% is. Uit de beschikbare gegevens kon niet worden afgeleid hoe de markt precies in elkaar zit. De leveranciers zijn niet bereid hierover detailinformatie te geven omdat anders andere marktpartijen inzicht zouden kunnen krijgen in de marktverhouding.

Tabel 3: Productiecapaciteit m.b.t. Mo-99 (gegevens NRG, 2002)

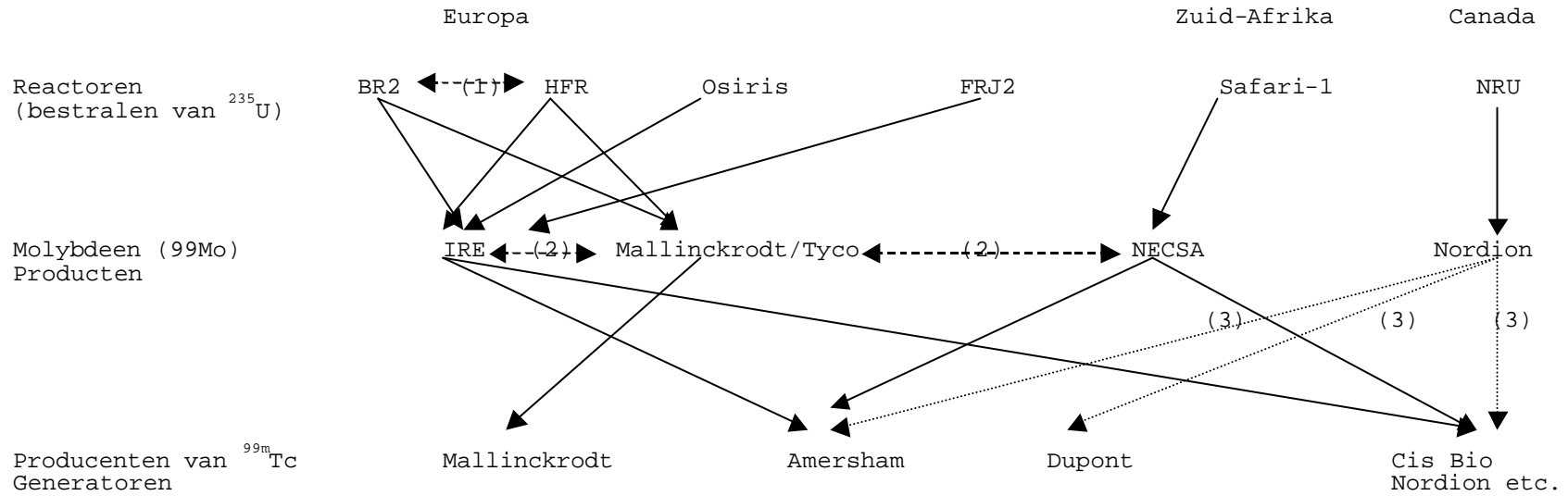
Reactor	Exploitant	Bedrijfsdagen per jaar	Geschatte restlevensduur	Max. capaciteit in % van huidige vraag Mo	Huidige capaciteit in %
NRU (C)	AFCI	320	3 ^a	70	45
BR2 (B)	CEN.SCK	100	10 ^c	10 ^c	8

HFR (EU/NL)	GCO/NRG	280	12 ^b	30 ^d	27
Osiris (F)	CEA	200	10 ^a	10	2
FRJ2 (D)	FZ-JÜLICH	200	10	5	2
SAFARI-1 (SA)	NECSA	310	20	30	9
HIFAR (AUS)	ANSTO	230	5 ^a	5	2
Totaal		1640		160	95

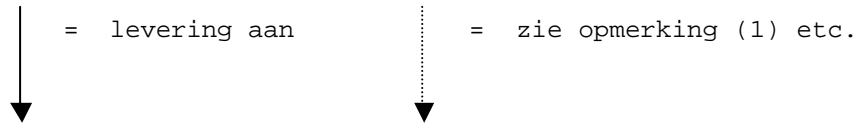
- a. Het besluit om deze reactoren te vervangen is genomen. Restlevensduur is afgestemd op het beschikbaar komen van die nieuwe reactoren.
- b. Afhankelijk van de uitkomsten van het in service inspectieprogramma. Dit programma heeft betrekking op de kwaliteit van de lassen, in het bijzonder of er geen defecten optreden. Brief van de minister van VROM van 13 maart 2002 (kenmerk VI/KFD/020388.477)
- c. In verband met vatmateriaal verbrossing is zowel het aantal bedrijfsdagen per jaar als het vermogen sterk gereduceerd. De capaciteit zou zonder deze restrictie zeker een factor vijf hoger kunnen.
- d. Onderzocht wordt om de kernbestralingsposities in te zetten. De eerste proeven (met pijpvormige targets) zijn succesvol gebleken. Hierdoor kan de capaciteit met 35% toenemen tot 40% van de huidige wereldvraag.

4.4 Marktstructuur

Visualisering ⁹⁹Mo relaties

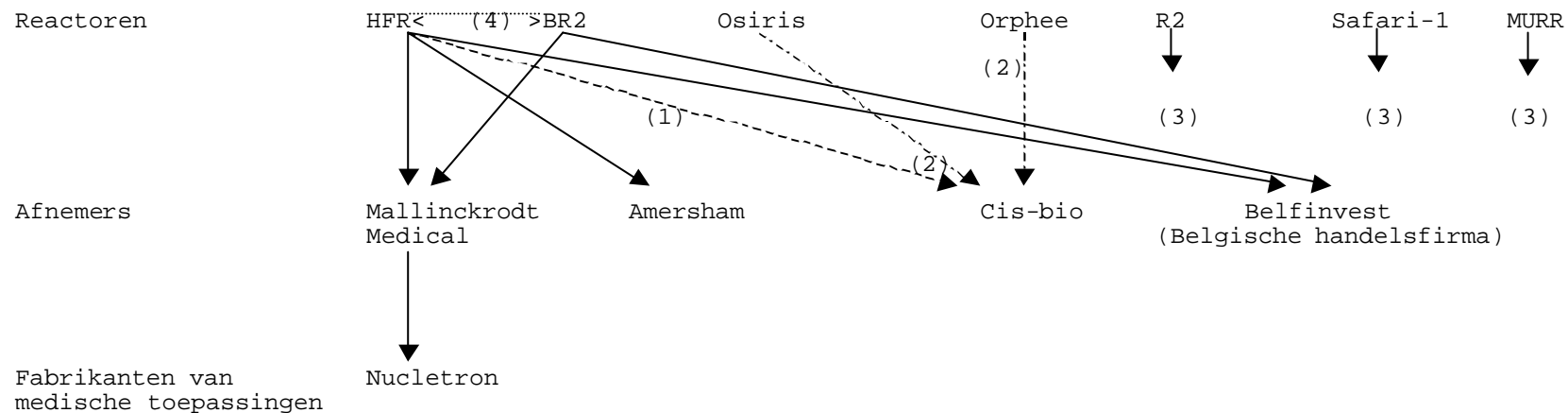


Legenda



- (1) back-up bestralingsagreement
- (2) back-up molybdeen productie
- (3) deze connecties zijn niet goed in te schatten (commerciële info)

Visualisering ¹⁹²Ir relaties
(uitsluitend medisch)



Legenda
 ↓ = levering aan ↓ = zie opmerking (1) en(2)

- (1) laatste maanden niet meer
- (2) niet bekend
- (3) levering aan wie niet bekend
- (4) Back-up bestralingsagreement

5. Samenwerkingsverbanden

In dit hoofdstuk wordt beschreven welke afspraken de verschillende producenten gemaakt hebben om over en weer de productiecapaciteit aan te vullen indien de productie van radio-isotopen in een van de reactoren moet worden gestopt.

Op verzoek van de AIPES (Association of Imaging Producers and Equipment Suppliers), een initiatief van de grotere bedrijven op dit gebied, heeft het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Gemeenschappen toegezegd dat alles in het werk wordt gesteld om de bedrijfstijden van de meest belangrijke radio-isotopen producerende researchreactoren op elkaar af te stemmen. De betreffende researchreactoren zijn BR2 (België), HFR (Nederland), Osiris (Frankrijk) en FRJ2 (Duitsland). De Zweedse R2 reactor en de Poolse Maria-Reacor zijn ook radio-isotopenproducent maar met betrekking tot Mo-99 zijn de logistieke problemen te groot om bestraalde hoogverrijkte uranium targets in korte tijd bij de molybdeen productiefaciliteit (Mallinckrodt Medical in Petten en IRE in Fleurus (België)) aan te leveren.

Om in te kunnen spelen op technische problemen in de reactor en/of in de chemische verwerking hebben de producenten van molybdeen, Mallinckrodt Medical en IRE, een zogenaamd Mo-99 "back-up agreement" afgesloten. Met deze samenwerking wordt beoogd dat een beperkte hoeveelheid Mo-99 altijd kan worden toegeleverd en dat de markt met een noodzakelijke minimale hoeveelheid wordt bediend.

Vanuit de reactoren hebben SCK (exploitant van de BR2) en NRG (exploitant van de HFR) het initiatief genomen om samen te werken op het gebied van stralingscapaciteit. Een goed voorbeeld is het produceren van Ir-192 waarmee SCK en NRG, ondanks het uitvallen van een Ir-192 productiecycclus vanwege de stillegging van de HFR in februari 2002, toch de levering konden waarborgen. Deze samenwerking is nog niet geformaliseerd.

Het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Gemeenschappen heeft een European Network for Medical Radio-Isotopes and beam Research (EMIR) in het leven geroepen. In dit verband werken een aantal groepen aan diverse onderwerpen, zoals bijvoorbeeld het harmoniseren van transportregels, de ontwikkeling van radio-isotopen en nieuwe preparaten.

Het overleg tussen de drie "grootste" Europese molybdeen producerende reactoren, Osiris, BR2 en HFR, heeft met het oog op de ouder wordende installaties, geleid tot een lange termijn aanbeveling aan de Europese Research Area (ERA) van de Europese Commissie. Gebaseerd op de huidige infrastructuur en anticiperend op de toekomstige behoeften wordt door deze drie producenten vastgesteld dat in Petten moet worden gestreefd naar vervanging van de HFR voordat de geschatte levensduur van de reactor is verstreken. Hierbij moet de nadruk komen te liggen op het produceren van medische radio-isotopen. Behalve deze primaire taak voor de HFR kan een onderzoeksprogramma op het gebied van materiaalbestralingen worden uitgevoerd. De andere reactoren/installaties hebben het zwaartepunt op "nieuwe generatie reactoren" en "materiaal- en splijtstofonderzoek". In onderlinge uitwisselbaarheid en back-upmogelijkheden wordt voorzien.

6. Gevolgen sluiting HFR op korte en lange termijn

In dit hoofdstuk is beschreven hoe de productiecapaciteit over de wereld verdeeld is en wat de gevolgen zijn van het uitvallen van de HFR voor de radio-isotopen die als kwetsbaar zijn gekwalificeerd. Daarbij is een onderscheid gemaakt tussen een kortstondige geplande stop, een kortstondige niet geplande stop en een langdurige geplande stop. De situatie van een langdurige niet geplande stop is eveneens beschreven hoewel er van uit mag worden gegaan dat deze situatie zeer onwaarschijnlijk is als sprake is van een goede bedrijfsvoering en er onderhouds- en kwaliteitsborgingsprogramma's zijn en dienovereenkomstig worden uitgevoerd.

Gevolgen stop HFR voor de productie van Mo-99

De HFR zorgt voor bijna 30% van de totale wereldproductie van Mo-99 terwijl de bijdrage aan de Europese markt bijna 70% bedraagt. Uitgaande van het feit dat Mo-99 52 weken per jaar beschikbaar moet zijn en dat door het natuurlijke verval van het product (Mo-99 verliest per 24 uur 22% van zijn activiteit) er geen voorraadvorming kan plaatsvinden, veroorzaakt het uitvallen van de HFR of één van de drie andere Europese reactoren (BR2, Osiris en FRJ2) een probleem als er geen maatregelen zijn getroffen.

Gevolgen kortstondige stop van de HFR

Een geplande stop van de HFR vindt regelmatig plaats, namelijk wanneer onderhoud plaatsvindt. De planning van de reguliere stops wordt door alle reactoren in Europa gezamenlijk gedaan en wordt zo vastgesteld dat de levering van alle reactorproducten continu is gegarandeerd.

Een niet geplande kortstondige stop (circa een maand) van de HFR leidt direct tot tekorten van Mo-99 wat elders zal moeten worden bijgekocht. Uiteraard is nergens Mo-99 op voorraad beschikbaar en zal er, afhankelijk van het moment in de bestralingscyclus, enige tijd (zeer) beperkt Mo-99 geleverd kunnen worden. Dit bijkopen van Mo-99 kan in België, dan wel in de back-up landen Zuid-Afrika en Canada, waarbij wel aan de registratie- en certificeringseisen moet worden voldaan (bijlage 1 gaat op deze eisen in). Vanwege de doorlooptijd van het productieproces van Mo-99 en het feit dat er geen voorraden zijn, is directe en volledige compensatie van het wegvallen van de productie van de HFR bijna nooit mogelijk.

Gevolgen langdurige stop van de HFR

Uitgangspunt is dat deze stop gepland is en een jaar duurt. Gezien het grote marktaandeel van de HFR in de Mo-99 productie zal bij een langdurige stop van de HFR Mo-99 uit Canada en Zuid-Afrika moeten worden betrokken. De reactor in België kan slechts beperkt en tijdelijk de productie verhogen.

Dat zou op twee manieren kunnen gebeuren.

De eerste manier is door hoogverrijkte targets in Canada of Zuid-Afrika te laten bestralen en bij Mallinckrodt Medical (Petten) of IRE (Fleurus) het Mo-99 uit de bestraalde targets te halen.

Dit is echter geen reële optie omdat het vervoer van bestraalde targets uit Canada of Zuid-Afrika naar Europa over zee te lang duurt waardoor de kwaliteit van de targets sterk afneemt. Het vervoer door de lucht is praktisch onmogelijk vanwege de zware verpakking die nodig is voor de zeer radioactieve bestraalde hoogverrijkte uranium targets. Het is bovendien de vraag of de betrokken landen en luchtvaartmaatschappijen (structureel) zullen meewerken aan het vervoer door de lucht van dergelijk materiaal. Vervoer over langere afstanden betekent ook een zekere toename van de transport- en stralingsrisico's.

Bestralen van hoogverrijkte targets in Europese reactoren is niet mogelijk omdat hiervoor onvoldoende capaciteit is. Indien uitbreiding van de capaciteit in de Europese reactoren al mogelijk is, dan moeten hiervoor veelal complexe technische aanpassingen worden doorgevoerd.

De andere mogelijkheid is het direct importeren van Mo-99 in oplossing uit Canada en/of Zuid-Afrika. Dit is technisch en logistiek mogelijk als het ruim van tevoren wordt aangekondigd zodat de bestralingscapaciteit en de productiecapaciteit van de molybdeenfabriek daarop ingesteld kunnen worden. Een gevolg van het langdurig betrekken van Mo-99 van elders is dat de productiefaciliteiten van Mo-99 bij IRE te Fleurus (België) en bij de HFR te Petten nauwelijks worden gebruikt. Bovendien is het vervoer van grote hoeveelheden radioactiviteit door de lucht kwetsbaar.

In het geval van een niet geplande langdurige stop van de HFR zullen de effecten in het begin dezelfde zijn als die in het geval van een ongeplande kortstondige stop. Omdat de reactorstop van de HFR niet gepland is, zal het importeren van Mo-99 in oplossing uit Canada en/of Zuid-Afrika met vertraging op gang komen vergeleken met de situatie van een geplande langdurige stop. Het is tevens mogelijk dat een andere reactor, bijvoorbeeld voor onderhoud, tegelijkertijd met de HFR uit bedrijf is. In dat geval zal de aanvoer van Mo-99 van elders aanzienlijk moeilijker zijn.

De conclusie is dat bij een aangekondigde langdurige stop tijdig maatregelen getroffen moeten worden om de productie van molybdeen te verhogen, met name in Canada en Zuid-Afrika. Desondanks is het gezien het grote marktaandeel van de HFR, zowel wereldwijd als Europees, niet uit te sluiten dat een langdurige stop van de HFR een leveringsprobleem zal veroorzaken.

In geval van een langdurige ongeplande stop zullen maatregelen die getroffen moeten worden om de productie te verhogen waarschijnlijk pas na langere tijd effect hebben en zal er zeker rekening gehouden

moeten worden met een leveringsprobleem.

Gevolgen definitieve sluiting van de HFR

Zonder de HFR zal in Europa de totale reactorcapaciteit (op termijn) niet aan de nog steeds toenemende vraag naar Mo-99 kunnen voldoen. Dit betekent dat permanent Mo-99 uit Canada en Zuid-Afrika zal moeten worden geïmporteerd. Een definitieve sluiting van de HFR zal waarschijnlijk tot sluiting van de molybdeenfaciliteit in Petten leiden. Ook IRE in België zal door de sluiting van de HFR problemen ondervinden en mogelijk haar productie van Mo-99 moeten beëindigen.

Als de HFR definitief zou sluiten, dan zou wereldwijd bezien, daarmee elke flexibiliteit in de productiecapaciteit verdwenen zijn. Ieder productie- of transportprobleem bij de overgebleven toeleveranciers zal leiden tot een direct tekort aan Mo-99 in heel Europa, aangezien het Mo-99 wekelijks naar alle ziekenhuizen wordt aangevoerd.

Door de sluiting van de HFR wordt het aantal molybdeen producenten beperkt waardoor de marktwerking en dus de prijsvorming zich negatief voor de gebruiker kan ontwikkelen (\pm 15 jaar geleden is het dreigende MDS-Nordion monopolie aanleiding geweest voor de bouw van de Pettense molybdeen productiefaciliteit).

Gevolgen stop HFR voor de productie van Ir-192

Gevolgen kortstondige stop van de HFR

Voor wat betreft geplande kortstondige stops geldt voor Ir-192 hetzelfde als wat bij Mo-99 is vermeld, namelijk dat doordat de verschillende reactoren de geplande stops op elkaar afstemmen er voldoende Ir-192 geleverd kan worden.

Bij een niet geplande stop van bijvoorbeeld enkele dagen kan als gevolg van de relatief lange halveringstijd van 74 dagen een doorstart plaatsvinden zonder gevolgen voor de opbrengst. Technisch is het mogelijk om voorraden te kweken om stops van één of twee maanden op te vangen, maar in de praktijk is het niet doenlijk omdat er geen capaciteit voor de daarvoor benodigde langere bestralingstijd in de reactor beschikbaar is. De bestralingscapaciteit wordt reeds vrijwel geheel benut voor de reguliere bestralingen. Gezien de lange bestralingstijd (drie à vier weken) duurt de fabricage van het product tenminste vijf weken en derhalve heeft het bij een kortstondige stop van bijvoorbeeld een maand nauwelijks zin om andere reactoren in te zetten. Een andere oplossing om een kortstondige stop op te vangen is de vervanging van de bronnen in ziekenhuizen zondig enige tijd uit te stellen. Dit is mogelijk door de relatief lange halveringstijd. De behandelingsduur van patiënten wordt dan echter wel langer.

Gevolgen langdurige stop van de HFR

Uitgangspunt is dat deze stop gepland is en een jaar duurt.

Naast de HFR kan gebruik worden gemaakt van de BR2 voor 5 cycli per jaar van elk drie weken. De beschikbaarheid en geschiktheid van andere reactoren wordt volgens de producent nog onderzocht. De FRJ2 zou misschien kunnen bijdragen. De Safari-1 reactor in Zuid-Afrika zou mogelijk een voldoende hoge flux hebben voor de productie van Ir-192, maar dit betekent veel transporten door de lucht over grote afstanden. Ook hier gelden de bezwaren zoals bij molybdeen vermeld. De R2 in Studsvik (Zweden) produceert Ir-192 maar kan slechts een beperkt deel van de productie van de HFR overnemen omdat de reactor grotendeels voor materiaalonderzoek is ingericht. Ook de MURR (een researchreactor in de VS) kan een deel van de productie overnemen. Ook hier geldt weer het bezwaar van grote transportafstanden.

In het geval van een niet geplande langdurige stop van de HFR zullen de effecten in het begin dezelfde zijn als die in het geval van een ongeplande kortstondige stop. Wel zal zo spoedig mogelijk getracht moeten worden om andere reactoren in te zetten. Omdat de reactorstop van de HFR niet gepland is, zal het importeren van Ir-192 uit de VS, Zuid-Afrika of Zweden met vertraging op gang komen vergeleken met de situatie van een geplande langdurige stop. Het is tevens mogelijk dat een andere reactor, bijvoorbeeld voor onderhoud, tegelijkertijd met de HFR uit bedrijf is. In dat geval zal de aanvoer van Ir-192 van elders aanzienlijk moeilijker zijn.

De conclusie is dat bij een aangekondigde langdurige stop tijdig maatregelen getroffen moeten worden om de productie van Ir-192 te verhogen met name in de VS, Zuid-Afrika en Zweden.

Gezien het grote marktaandeel van de HFR, zowel wereldwijd als Europees, is echter niet uit te sluiten dat

een langdurige stop van de HFR een leveringsprobleem zal veroorzaken.

In geval van een langdurige ongeplande stop zullen maatregelen die getroffen moeten worden om de productie te verhogen waarschijnlijk pas na langere tijd effect hebben en zal er zeker rekening gehouden moeten worden met een leveringsprobleem.

Gevolgen definitieve sluiting van de HFR

Op dit moment is er nauwelijks een alternatief om de volledige omvang van de productie van Ir-192 bij de HFR op reguliere basis op te vangen. Andere Europese reactoren zijn er niet op ingesteld om Ir-192 te produceren. Een voorbereidingstijd van enkele jaren is nodig om een alternatief te ontwikkelen voor de productie van Ir-192. Inmiddels lijkt ook het bedrijfsleven naar alternatieven te zoeken om minder afhankelijk van de HFR te zijn.

Een technische ontwikkeling is het “verrijken” van iridium. Natuurlijk iridium bestaat namelijk globaal voor eenderde uit Ir-191 en voor tweederde uit Ir-193. Uitsluitend Ir-191 is van belang, omdat dat de grondstof is waaruit Ir-192 wordt gevormd. Indien door verrijking het gehalte aan Ir-191 in het uitgangsmateriaal verhoogd wordt, kan de bestralingstijd van Ir-192 in de reactor worden bekort.

Buiten Europa zijn de MURR (VS) en de Safari-1 (Zuid-Afrika) de enige reactoren die aan de productie van Ir-192 kunnen bijdragen. Producttechnisch gezien is niet uit te sluiten dat elders Ir-192 geproduceerd kan worden, maar de kwetsbaarheid met betrekking tot onder meer het transport, stakingen en de productie zelf is hoog. Er is wereldwijd en zeker in de Europese Unie onvoldoende capaciteit om het wegvallen van de HFR volledig te compenseren.

7: Conclusies en aanbevelingen

7.1 Conclusies

Uit het onderzoek blijkt dat van de in de HFR geproduceerde medische isotopen er twee zijn, namelijk Mo-99 en Ir-192 waarvan onderzocht moet worden of de leveringszekerheid vergroot kan worden dan thans het geval is. De reden hiervoor is de omvang van de toepassing, het ontbreken van alternatieven en het marktaandeel van de HFR voor deze isotopen.

De overige in de HFR geproduceerde medische isotopen zijn minder afhankelijk van de HFR en kunnen in een andere reactor of versneller gemaakt worden. In het geval ze een korte periode niet geleverd kunnen worden door de HFR ontstaan er in zijn algemeenheid geen onoverkomelijke problemen bij de behandeling van patiënten. Voor kleine groepen patiënten kan het gevolg zijn dat hun behandeling tijdelijk wordt uitgesteld.

Voor Mo-99 geldt dat een niet geplande kortdurende stop van de HFR zal kunnen worden opgevangen door in eerste instantie de reactor in België en als die niet beschikbaar is door de reactoren in Zuid Afrika en Canada. Echter, er zal een periode zijn dat de levering van Mo-99 beperkt is omdat Mo-99 niet op voorraad beschikbaar kan zijn en het enige tijd in beslag neemt voordat de andere reactoren met een bestralingscyclus kunnen starten.

De levering van Mo-99 kan bij een korte stop niet zekerder gesteld worden dan thans het geval is. Er zijn nu al mogelijkheden om in dat geval uit te wijken naar andere reactoren. De tijdelijke beperkte levering is een gevolg van een fysisch gegeven, namelijk de korte halveringstijd en de totale doorlooptijd van een stralingscyclus.

Voor Ir-192 geldt dat bij een niet geplande korte stop van enkele dagen een doorstart kan plaatsvinden waardoor de levering niet in gevaar komt. Bij een korte stop van ongeveer een maand heeft de inzet van andere reactoren geen zin in verband met de productietijd van 4 weken. Er zal een periode zijn dat de levering beperkt is maar dit hoeft niet direct tot problemen te leiden omdat de bronnen in ziekenhuizen langer gebruikt kunnen worden.

Het is niet noodzakelijk om de levering van Ir-192 zekerder te stellen dan thans het geval is omdat een korte stop niet direct tot problemen leidt.

Een geplande langdurige stop van de HFR leidt zonder maatregelen tot een tekort aan Mo-99. De maatregelen bestaan uit het verhogen van Mo-99 productie in Canada en Zuid-Afrika. Levering van Mo-99 is

dan echter wel kwetsbaar als gevolg van de lange transportafstanden. Er zijn geen andere mogelijkheden om de levering veiliger te stellen dan er op te vertrouwen dat de marktwerking er voor zal zorgen dat zowel Canada als Zuid-Afrika de productie zullen vergroten.

Een niet geplande langdurige stop van de HFR leidt zonder maatregelen tot een tekort aan Mo-99. De maatregelen om de Mo-99 productie in Canada en Zuid-Afrika te verhogen zullen met vertraging effect hebben vergeleken met een geplande langdurige stop van de HFR. Net als in het geval van een geplande langdurige stop zijn er geen andere mogelijkheden dan op de marktwerking te vertrouwen dat de productie van Mo-99 elders vergroot wordt. Tevens bestaat de mogelijkheid dat een andere reactor tegelijkertijd met de HFR uit bedrijf is.

Een geplande langdurige stop van de HFR leidt zonder maatregelen tot een tekort aan Ir-192. De productie kan voor een deel overgenomen door reactoren in Frankrijk, Duitsland, Zweden en de VS en mogelijk ook door de reactor in Zuid-Afrika. Echter de verwachting is dat deze reactoren de productie niet zodanig kunnen verhogen dat het langdurig wegvallen van de HFR kan worden opgevangen. Binnen de huidige structuur zijn er geen mogelijkheden om de levering veiliger te stellen.

Een niet geplande langdurige stop van de HFR leidt zonder maatregelen tot een tekort aan Ir-192. De productie kan, met vertraging vergeleken met een geplande langdurige stop, voor een deel overgenomen door reactoren in Frankrijk, Duitsland, Zweden en de VS en mogelijk ook door de reactor in Zuid-Afrika. Echter de verwachting is dat deze reactoren de productie niet zodanig kunnen verhogen dat het langdurig wegvallen van de HFR kan worden opgevangen. Binnen de huidige structuur zijn er geen mogelijkheden om de levering veiliger te stellen. Tevens bestaat de mogelijkheid dat een andere reactor tegelijkertijd met de HFR uit bedrijf is.

Bij een definitieve sluiting van de HFR zal naar verwachting de productie van Mo-99 opgevangen kunnen worden door reactoren in Canada en Zuid-Afrika. Dit betekent echter wel dat Europa op termijn voor de levering van Mo-99 definitief afhankelijk wordt en kwetsbaar door de lange transportafstanden.

Een definitieve sluiting van de HFR zal naar verwachting niet kunnen worden opgevangen door andere reactoren noch in Europa noch buiten Europa voor wat betreft de productie van iridium.

7.2 Aanbevelingen

De meest effectieve manier om de levering van de medische isotopen zeker te stellen is om te voorkomen dat de HFR om veiligheidstechnische reden een ongeplande stop heeft. Daarom wordt aanbevolen om het nucleaire toezicht door de KFD op de HFR op het huidige intensieve niveau te handhaven. De kans op een ongeplande stop neemt af als er sprake is van een goede bedrijfsvoering, zowel technisch als wat betreft de veiligheidscultuur. Eveneens wordt aanbevolen dat de vergunninghouder de lopende verbeteringen op het gebied van de veiligheidscultuur met alle voortvarendheid voortzet.

Als de levering van Ir-192 tijdelijk wegvalt of afneemt kunnen bronnen langer gebruikt worden. Daarom wordt aanbevolen dat de Inspectie voor de gezondheidszorg de gebruikers van meerdere bronnen zal adviseren Ir-192 altemerend te bestellen.

Om te voorkomen dat Europa bij het definitief sluiten van de HFR afhankelijk wordt van Zuid-Afrika of Canada wordt aanbevolen dat Nederland binnen de EU er voor pleit dat er in dat geval binnen Europa een vervangende reactor wordt gebouwd voor de productie van medische isotopen en bij voorkeur op een locatie waar ook de overige productiefaciliteiten aanwezig zijn.

Bijlage 1: Registratie-eisen voor reactoren in verband met de productie van radiofarmaca

Om de kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen zijn er een aantal wettelijke bepalingen van kracht waaraan moet worden voldaan voordat een geneesmiddel in de handel mag worden gebracht voor toepassing

bij mensen.

Een regeling voor fabricagevergunningen garandeert dat alle producten die op de Europese markt mogen worden gebracht, uitsluitend worden gefabriceerd door vergunninghouders die regelmatig door bevoegde instanties worden geïnspecteerd. Een regeling voor de vergunningen om geneesmiddelen in de handel te mogen brengen (registratie), waarborgt dat alle geneesmiddelen door een bevoegde instantie worden beoordeeld om ervoor te zorgen dat ze voldoen aan de huidige eisen voor veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid.

In Nederland verleent het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) aan fabrikanten toestemming voor het in de handel brengen na het goedkeuren van een registratiedossier. Ook radiofarmaca vallen onder de definitie van een geneesmiddel en moeten worden beoordeeld en geregistreerd. De eisen waaraan de inhoud van een registratiedossier moet voldoen liggen vast in diverse regelingen van de Europese Unie. Iedere wijziging in bijvoorbeeld de productiewijze, de productielocatie of de grondstoffenleverancier moet door het CBG goedgekeurd worden voordat deze wijziging doorgevoerd mag worden. De kwaliteit en de leverancier van de grondstof, in dit verband de HFR, zijn expliciet opgenomen in de betreffende registratiedossiers. Het CBG keurt een verandering van grondstoffenleverancier pas goed nadat voldoende validatiegegevens zijn overhandigd, waarin is aangetoond dat de grondstof van de nieuwe leverancier de kwaliteit van het eindproduct niet nadelig beïnvloedt. In de praktijk kost het verzamelen van de benodigde gegevens bij overgang naar een andere reactor tenminste enkele maanden, in sommige gevallen 1 à 2 jaar. Iedere reactor werkt met targets waarvan de specificaties bepaald worden door de bestralingsplaatsen in die reactor. In geval van gebruik van een andere reactor zullen dus andere targets moeten worden gebruikt.

Bijlage 2: Bevingingen uit relevante rapporten

In dit hoofdstuk is een samenvatting gegeven van enkele internationale documenten waarin de betekenis van de HFR wordt beschreven voor Europa.

Feunmarr (Future European Union Needs in MAterial Research Reactors), EC, 5th Euratom Framework Programme, October 2002

Dit rapport is het resultaat van een studieopdracht verstrekt door de Europese Commissie en uitgevoerd door een aantal instituten uit de (kandidaat)lidstaten. De opdracht bestond onder meer uit het doen van aanbevelingen voor toekomstige behoeftes aan bestralingsfaciliteiten in Europa voor diverse onderzoeksprogramma's. De hierna volgende conclusies en opmerkingen zijn aan dit rapport ontleend. De productie van radio-isotopen voor medische doeleinden is (adequaat) in Petten geconcentreerd en in mindere mate bij andere Europese reactoren. In Petten zijn op dezelfde locatie de reactor (HFR) en de medisch-georiënteerde productiefaciliteiten gevestigd. Integratie is essentieel vanuit oogpunt van vermindering van transporten van radioactieve materialen door Europa. Zulke transporten zijn niet alleen onderworpen aan vergunningen, maar zijn ook in toenemende mate een belangrijke kostenpost. Vanwege de korte levensduur van de meeste medische isotopen moet de periode tussen de productie en het gebruik ervan zoveel mogelijk worden bekort. Daartoe is een effectief netwerk gebouwd van Europese producenten van medische diensten met het doel de continuïteit in de levering zeker te stellen, ook als een reactor voor onderhoud of om andere redenen uit bedrijf is.

Vanwege een continue en in omvang toenemende behoefte aan nucleaire geneesmiddelen is de sector op Europese schaal van maatschappelijk belang. De productiesector, die afhankelijk is van sterke neutronenproducerende faciliteiten, is de afgelopen 10 jaar sterk gegroeid. De radio-isotopen worden alom toegepast. Ongeveer 90% voor diagnostiek (vooral technetium-99m) en 10% voor therapie (waaronder behandeling van kanker). Materiaalbestraling voor deze productie vindt vooral plaats in de HFR (Petten) en daarnaast in de BR2 (Mol), in de Osiris (Saclay) en sinds kort in de FRJ2 (Jülich). Omdat de productie van radio-isotopen voor therapeutische behandelingen volledig en voor diagnostische behandelingen voor driekwart met reactoren plaatsvindt, is het gebruik van deze reactoren hiervoor van essentieel belang. Vermeld zij nog, dat op nucleair medisch gebied er in Europa jaarlijks ongeveer 10 miljoen medische procedures plaatsvinden en 15 miljoen in-vitro analyses. De opstellers van het rapport vinden het daarom van groot belang om niet alleen voor de korte, maar ook voor de lange termijn het reactorbedrijf van tenminste drie Europese reactoren te coördineren en zeker te stellen.

The role of the High Flux Reactor in Medicine and Research in the European Union, European

Commission Joint Research Centre, 1999

Dit rapport is uitgebracht door de Europese Commissie en is een synthese van een aantal andere rapporten en bevat informatie die van belang is voor de rol van de HFR in Europa op het gebied van onderzoek en met name op medisch onderzoek. Ook hier geldt dat de hierna volgende conclusies en opmerkingen aan het rapport zijn ontleend.

Wereldwijd ondergaan elk jaar ongeveer 20 miljoen patiënten een nucleair medische behandeling. Ongeveer 12 miljoen daarvan leeft in Europa. Negen miljoen van deze behandelingen zijn diagnostisch van aard en worden met reactorproducten (vooral technetium-99m) uitgevoerd. De therapeutische behandelingen, 10% van de gevallen, worden volledig met reactorproducten gedaan. De HFR wordt in dit rapport als de belangrijkste Europese reactor beschouwd voor de productie van technetium-99m en van andere radio-isotopen. Alleen al met technetium worden jaarlijks tussen zes en negen miljoen mensen in Europa behandeld. Om een continue productie te garanderen is een samenwerking tussen de HFR en twee andere Europese reactoren tot stand gebracht. Met name BR2/België en Osiris/Frankrijk. Binnen deze Europese groep, die bestaat uit twee producenten (IRE en Mallinckrodt Medical) en drie reactoren, vindt bij de HFR het leeuwendeel van de productie plaats. In Europa is de capaciteit van de bestaande reactoren voldoende om geheel in de behoefte van de farmaceutische industrie te voorzien.

In Canada en VS vindt ook productie van radio-isotopen plaats. Canada (bijbehorende producent Nordion) is het belangrijkste. Met sterke ondersteuning vanuit de regering worden twee "MAPPLE" reactoren gerealiseerd, teneinde de toch al sterke positie van 70% van de wereldmarkt nog verder te versterken. Sinds het begin van de jaren negentig is het beleid erop gericht om Nordion's commerciële belang te vergroten. Daarbij vond grote ondersteuning vanuit de overheid plaats (inclusief het gratis gebruik van een reactor). Vanuit oogpunt van concurrentie kan de productie van technetium-99m niet ver van de reactor plaatsvinden. Het transport over de weg van bestraalde trefplaten levert problemen op. De HFR is met zijn bedrijfsperiode van 280 dagen per jaar essentieel voor productie van radio-isotopen in Europa. De stillegging van de HFR zou ertoe leiden dat IRE en Mallinckrodt Medical uit deze markt stappen, waardoor Europa afhankelijk wordt van Nordion/Canada. Daardoor zou weldra een monopolistische situatie ontstaan van een niet-Europese leverancier. Dat zou niet alleen een prijsopdrijvend effect hebben, maar ook de leveringszekerheid zou er door in gevaar komen. Daarbij komt nog dat meer dan 30 Europese organisaties gebruik maken van de HFR. Deze reactor vervult derhalve een spilfunctie in het Europese netwerk van productie en distributie van radio-isotopen voor medische toepassingen. Daarnaast draagt de HFR in belangrijke mate bij aan het onderzoek naar nieuwe radiofarmaca. Op Europees niveau is de HFR volgens het rapport een onmisbare installatie. De HFR vormt de kern van het netwerk voor onderzoek op nucleair medisch gebied vooral ten behoeve van de gezondheid van de Europese burger. De HFR draagt daardoor direct bij aan de ontwikkeling van een aantal nieuwe veelbelovende medische toepassingen.

Beneficial Uses and Production of Isotopes, OECD Nuclear Energy Agency, 1998

Dit rapport is het resultaat van een studie uitgevoerd in opdracht van OECD Nuclear Energy Agency in samenwerking met de International Atomic Energy Agency (IAEA). Ook voor de hierna volgende conclusies en opmerkingen geldt dat ze aan dit rapport zijn ontleend.

Er zijn vele toepassingen te noemen van radio-isotopen. Ze komen voor in bijna alle economische sectoren van de meeste landen op aarde. Veel isotopen worden geproduceerd als bijproduct met researchreactoren. Andere met versnellers. De producenten van radio-isotopen zijn veelal andere partijen dan de exploitant van de reactor. Regeringen verstrekken de financiële middelen voor de infrastructuur, die nodig is voor een effectieve productie van nuttige toepassing van isotopen, naast de opleiding van gekwalificeerd personeel. De behoefte aan isotopen is enerzijds afhankelijk van de ontwikkeling van nieuwe toepassingen en aan de andere kant van beëindiging van het gebruik van sommige bestaande. Wat de productie betreft, moet worden beseft, dat de bouw en certificering van productiefaciliteiten een aantal jaren vergen, zodat het essentieel is om lang genoeg vooruit te plannen ten einde het risico van tekorten te verkleinen. Een onvoldoende productie van belangrijke isotopen, die in reactoren worden geproduceerd, zoals molybdeen-99 en iridium-192, zou een nadelige invloed hebben op zowel medische als industriële sectoren. Ofschoon deze isotopen op commerciële basis worden geproduceerd, is het belangrijk dat regeringen de productie van zulke belangrijke isotopen monitoren. Medische isotopen worden met hoge flux reactoren geproduceerd in combinatie met speciale productiefaciliteiten, waarvan er slechts een zeer beperkt aantal wereldwijd aanwezig zijn. Volgens het rapport is overheidsbeleid onontbeerlijk om de productie op een adequaat niveau te handhaven. Gelet op het grote potentiële belang van de nuttige toepassingen van radio-isotopen op medisch, industrieel en

wetenschappelijk gebied, zouden regeringen beleidsmaatregelen moeten voorbereiden om de productie voor deze gebieden op een adequaat niveau voor de voorzienbare toekomst zeker te stellen. Dat tegen de achtergrond, dat in Europa het komende decennium een drietal reactoren (Astra /Oostenrijk, Osiris/Frankrijk en FRM/Duitsland) worden gesloten en dat het nog onduidelijk is of ze zullen worden vervangen. Het beleid zal om reden van economische deregulering er waarschijnlijk op gericht zijn om de industriële sectoren op dit gebied, dat onder toezicht van nationale overheden stond, te privatiseren. Het zou dan van belang zijn om te onderzoeken welke invloed zo'n beleid zou hebben op de beschikbaarheid en de concurrerende prijs van bestaande isotopen, alsmede de ontwikkeling van nieuwe. In sommige sectoren, met name waar sprake is van een continue grote vraag zijn de krachten van de markt al werkzaam en is gebleken dat ze effectief zijn. Op andere gebieden is dat nog niet het geval. Een volledige dekking van alle kosten van de productie van isotopen als bijproduct, kan de ontwikkeling van een aantal nuttige medische en wetenschappelijke toepassingen in gevaar brengen. Dat zou de unieke bijdrage van de isotopentechnologie aan de vooruitgang van onze maatschappij teniet doen, aldus het rapport.