



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

Ruwe schets van de problemen voor de behandeling van Nederlandse patiënten bij een plotselinge productiestop van medische isotopen in Nederland

RIVM, centrum Veiligheid, juli 2016

HIGHLIGHTS

- Als de bedrijfsvoering van NRG in Petten volledig wegvalt ontstaan er in Nederland serieuze beschikbaarheidsproblemen voor de isotopen Mo-99 en Ir-192, en mogelijk ook voor I-131. Voor de andere isotopen zullen de problemen gering zijn.
- Voor Mo-99 heeft NRG een marktaandeel van 30% wereldwijd. In het scenario van beëindiging van de volledige NRG bedrijfsvoering vallen zowel de reactor (nodig voor de bestraling van U-235 targets) als het Hot Cell laboratorium (nodig voor de extractie van Mo-99 uit de splijttingsproducten) uit. Deze uitval is *niet* op korte termijn op te vangen door externe marktpartijen. Voor zover nu in te schatten zal het minimaal een jaar kosten voordat de beschikbaarheid van Mo-99/Tc-99m in de mondiale markt opnieuw geregeld is. Voor de tussentijd moet dan een oplossing gezocht worden. Het gegeven dat voor het werken met U-235 targets een splijtstof vergunning nodig is maakt zo'n interim oplossing extra problematisch. NB: alternatieve behandelwijzen en alternatieve productiewijzen (m.b.v. een cyclotron) voor Tc-99m bieden onvoldoende soelaas.
- Voor Ir-192 heeft NRG momenteel één derde van het marktaandeel wereldwijd. Eerder was dat 70%. Of de markt momenteel voldoende reserve capaciteit heeft om het huidige aandeel van 'Petten' op te kunnen vangen kon zonder diepergaand onderzoek niet worden vastgesteld. Vanwege de langere halfwaardetijd van Ir-192 (74 dagen) is uitval van de productie ervan minder kritisch dan bij Mo-99. NB: Voor de productie van Ir-192 is geen splijtstof vergunning nodig. Er zijn wel voorbereidende werkzaamheden nodig in een Hot Cell laboratorium. Het wegvallen van de productie van Ir-192 kan niet worden opgevangen met cyclotrons. In de literatuur wordt toepassing van Co-60 als goed alternatief voor Ir-192 genoemd. Vervanging van Ir-192 therapie door externe bestraling is nadelig en resulteert in een worst case scenario in naar schatting 80 extra sterfgevallen per jaar in Nederland.
- NRG draagt voor 20% bij aan de mondiale productie van I-131. Vermoedelijk slaat dat aandeel op de bestralingen die in de HFR worden uitgevoerd in opdracht van IRE. De zuivering van I-131 uit deze targets vindt dan plaats in België. Als de HFR door problemen in Petten als bestralingsbron weg valt zal IRE dus op zoek moeten naar een andere bestralingsfaciliteit. Het proces van zuivering van I-131, dat in België plaats vindt, komt echter niet in gevaar. Voor de therapieën met I-131 bestaan geen alternatieven. Het is niet duidelijk of er andere productiewijzen bestaan met voldoende rendement.
- Dit memo is op verzoek van VWS in zeer korte tijd opgesteld, zonder raadpleging van direct betrokkenen. Omdat de ontwikkelingen in de wereld van medische isotopen tamelijk snel gaan, is het daarom mogelijk dat informatie in dit memo op onderdelen achterhaald is.

Inleiding

De directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie van VWS heeft eind juni 2016 aan het Centrum Veiligheid van het RIVM gevraagd om de gevolgen in kaart te brengen van het scenario dat continuïteit van de bedrijfsvoering van de Nuclear Research and consultancy Group (NRG) te Petten plotseling in het geding komt. Wat zou dat betekenen voor de beschikbaarheid van medische isotopen in Nederland? Gevraagd is naar een snel advies op hoofdlijnen, waarbij ingegaan wordt op kwesties als:

- wat zijn bij een volledige productiestop van medische isotopen in Petten de gevolgen voor de beschikbaarheid van medische isotopen in Nederland?
- zijn daar verschillen te verwachten voor verschillende isotopen?
- wat betekent dat voor mogelijke behandelingen resp. patiënten?
- wat zijn de processen die in werking treden om een eventueel tekort zo snel mogelijk op te vangen op NL/EU/internationale schaal?
- wat zijn de tijdstermijnen die hierbij een rol spelen? Wat gebeurt er op korte termijn (maanden) wat op langere termijn?
- zijn er ontwikkelingen op terrein van de productie van medische isotopen die van belang zijn voor dit proces (uitbreiding productie, grootschalig onderhoud)?

Dit onderhavige memo is – in een kort tijdsbestek – opgesteld door drie senior deskundigen van het Centrum Veiligheid. Zij hebben zich gebaseerd op openbare technisch/wetenschappelijke informatie van o.a. IAEA, NEA/OECD, TU-Delft, NRG, Mallinckrodt Medical B.V., RIVM en de wetenschappelijke literatuur, dit alles aangevuld met eigen kennis en ervaring. Gezien de gevoeligheid van het onderwerp hebben zij echter uitdrukkelijk geen informatie opgevraagd bij direct betrokkenen.

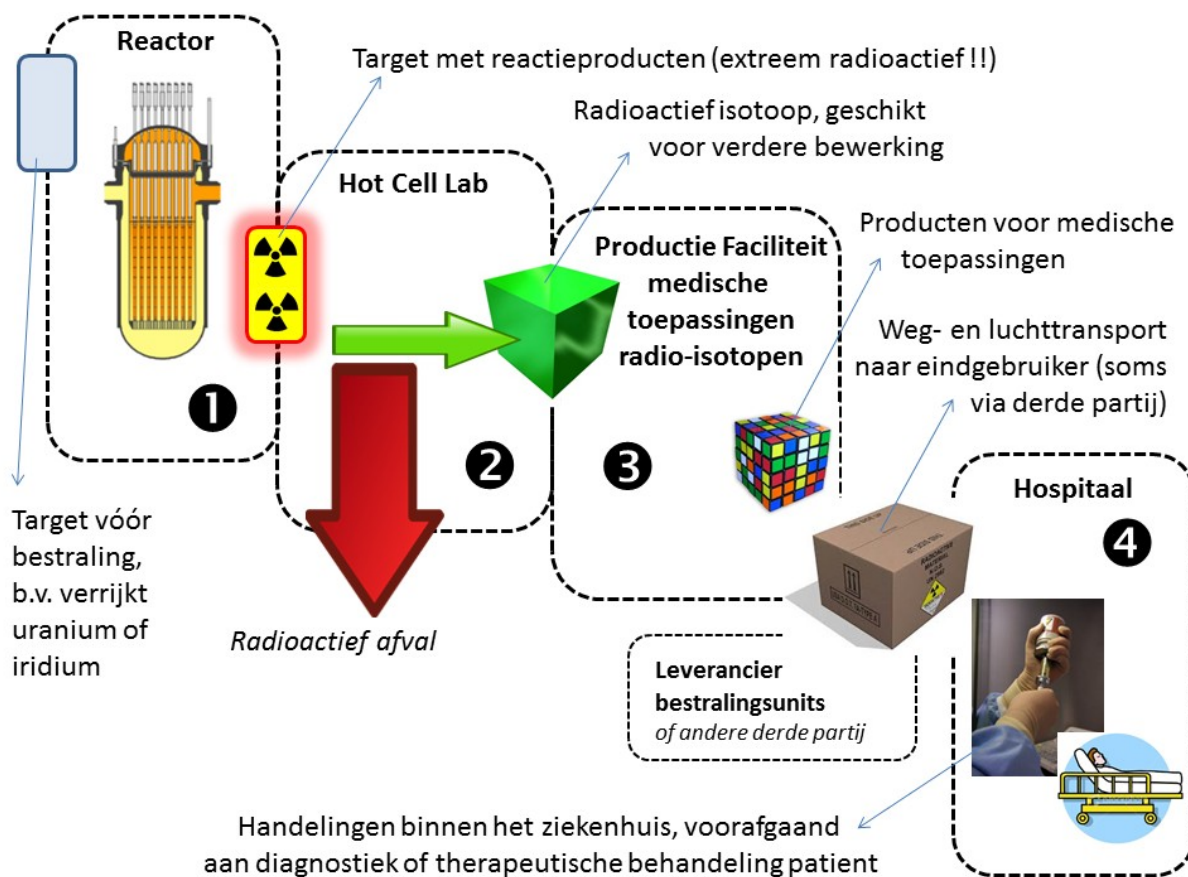
Omdat de ontwikkelingen in de fluide wereld van medische isotopen tamelijk snel gaan, is het zeer wel mogelijk dat sommige informatie in dit memo (zoals bijvoorbeeld het marktaandeel van NRG per radio-isotoop) op onderdelen achterhaald is.



Onderzoekslocatie Petten, gezien vanuit de lucht

Productie- en toepassingsketen medische isotopen

Er zijn verschillende manieren om medische isotopen te produceren. Hier beperken we ons tot productiemethoden waarbij gebruik gemaakt wordt van een nucleaire onderzoeksreactor.



Figuur 1: Schematisch overzicht productieketen medische isotopen met gebruik van een reactor

Beschrijving van de keten in generieke zin

De productie- en toepassingsketen van medische isotopen bestaat in hoofdlijnen uit vier discrete onderdelen (zie figuur 1). Tussen deze onderdelen is sprake van transport van radioactief materiaal. Het gaat daarbij om de volgende componenten:

- In een **nucleaire onderzoeksreactor** met een voldoende hoge neutronen flux wordt een *target*¹ bestraald met neutronen. Er zijn dan twee processen relevant:
 - **kernsplijting**: het target bestaat in dat geval uit verrijkt uranium, uranium dat dus een hoger gehalte van het splijtbare uranium-235 bevat². Een deel van de U-235 atomen zal

¹ Een *target* is meestal een vaste stof maar kan ook vloeibaar of gasvormig zijn.

² Van alle uranium isotopen is alleen U-235 is gevoelig voor kernsplijting. Natuurlijk uranium bevat slechts 0,7% U-235. Voor gebruik als splijtstof moet uranium daarom verrijkt worden, d.w.z. het aandeel U-235 moet omhoog. Tot 20% U-235 heet het resultaat laagverrijkt (LEU) en vanaf 20% hoogverrijkt (HEU). NB: Alleen met HEU kan een atoombom gemaakt worden.

onder invloed van de neutronenbestraling splijten. Er ontstaan dan allerlei nieuwe radioactieve isotopen, met massagetallen rond 100 en rond 135. Sommige daarvan, zoals Mo-99 (molybdeen) en I-131 (jodium) kunnen als grondstof dienen voor de vervaardiging van medische isotopen;

- **neutronen-activering:** Een target kan ook uit ander materiaal bestaan, zoals stabiel iridium (Ir-191). Door invangst van een neutron ontstaat daaruit het radioactieve Ir-192, dat allerlei toepassingen kent, zowel medisch als industrieel. De bestralingstijd van een target is typisch in de orde van enkele dagen tot een maand. De bestraling is klaar als er door de neutronenbestraling net zoveel nieuwe materialen ontstaan als dat er door radioactief verval verdwijnen. Een bestraald target is extreem radioactief: bij onbeschermde blootstelling loopt een persoon vrijwel meteen een letale stralingsdosis op. Dat betekent dat alle handelingen met een bestraald target plaats moeten vinden onder extreem zware veiligheidscondities.

Bestraalde targets moeten voor verdere bewerking getransporteerd worden naar een Hot Cell laboratorium. Vanwege de extreme radioactiviteit van de targets gebeurt dat met zwaar uitgevoerde containers die speciaal ontworpen zijn voor de transportsystemen van de betreffende faciliteiten. Het is dus niet zonder meer mogelijk om bestraalde targets vanuit een willekeurige onderzoeks- reactor over te brengen naar een willekeurig Hot Cell laboratorium.

2. In een **Hot Cell laboratorium** worden vervolgens bewerkingen uitgevoerd met de targets. Ook dat gebeurt onder zeer zware veiligheidscondities, vanwege de extreem hoge radioactiviteits- niveaus. Voor afscherming wordt bijvoorbeeld gebruik gemaakt van 30 cm lood of anderhalve meter dik beton. In geval van U-235 zijn de bewerkingen het meest ingewikkeld: het gewenste materiaal moet dan met behulp van *radiochemische* methoden uit het trefplaatje gehaald worden. Bij bestraling van U-235 ontstaan er verschillende radioactieve isotopen, waarvan er meerdere in potentie nuttig zijn. Die kunnen echter niet allemaal (economisch rendabel) worden gewonnen: het zuiveringsproces is namelijk specifiek gericht op één isotoop. Het hoogradio- actieve restmateriaal moet daarom behandeld worden als radioactief afval³. Bij neutronen-activering zijn de werkzaamheden in het Hot Cell laboratorium iets minder ingewikkeld. Het gaat dan vooral om toepassing van mechanisch/fysische methoden als zagen, knippen en verpakken om tussenproducten te maken die geschikt zijn voor verdere behandeling in een Productie Faciliteit. Het eindproduct van een Hot Cell laboratorium bestaat dus uit een zo goed mogelijk gezuiverd radio-isotoop in bulkvorm of om geactiveerde materialen in een hanteerbare vorm. Deze 'bulkmaterialen' vormen de grondstof voor de fabricage van allerlei medische (en industriële) producten.

De radioactieve 'bulkmaterialen' worden vanuit het Hot Cell laboratorium getransporteerd naar de faciliteit waar specifieke producten gemaakt worden voor medische toepassingen. Ook dit transport vindt plaats onder strenge veiligheidscondities, maar de situatie is nu minder kritisch dan bij transport van bestraalde targets.

³ NB: De radioactiviteit van de bestraalde targets neemt relatief snel af. Na een bewaartijd van enkele jaren is het laag- of middelactief afval geworden.

3. In de **Productie Faciliteit** worden de aangeleverde radio-isotopen gebruikt om specifieke producten te maken voor toepassing in een medische instelling. Het gaat daarbij om een scala aan producten, variërend van zogenoemde 'technetium generatoren'⁴, tot ingekapselde radioactieve bronnen of 'zaadjes' die toegepast worden bij brachytherapie. Al deze producten moeten voldoen aan een reeks randvoorwaarden die voortkomen uit de voorgeschreven wijze van toepassing. De faciliteit waar de producten voor medische toepassing gemaakt worden moet voldoen aan zware kwaliteitseisen, zowel vanwege de stralingsveiligheid (vergunning kernenergiewet) als vanwege allerlei medische kwaliteitseisen (Good Medical Practice).

De productie-eenheden die uit de Productie Faciliteit rollen moeten vervolgens, al dan niet via een derde partij, getransporteerd worden naar de klant. Omdat er wereldwijd maar weinig Productie Faciliteiten zijn, gaat het niet alleen om vervoer over de weg, maar vaak ook om transport per vliegtuig. Dit transport moet snel en efficiënt plaatsvinden. Veel producten bevatten immers radio- isotopen met een relatief korte halfwaardetijd, vaak in de orde van enkele dagen.

4. Na ontvangst van een productie-eenheid in een medische instelling vinden daar door gekwalificeerd personeel de laatste bewerkingsstappen plaats. Het gaat daarbij om het onttrekken van radioactief technetium uit een aangeleverde technetiumgenerator, om het labelen van een radio-isotoop aan een speciaal eiwit of om het plaatsen van radioactieve 'zaadjes' in een bestralingsapparaat. Als die voorbereidingen afgerond zijn kan de radio-isotoop tenslotte toegepast worden voor het gewenste diagnostische of therapeutische doel.

De situatie in Nederland

Op de Onderzoekslocatie Petten zijn een nucleaire onderzoeksreactor, Hot Cell laboratoria en Productie Faciliteiten voor medische producten gevestigd. Deze faciliteiten, die onderling op allerlei manieren met elkaar verweven zijn, verzorgen gezamenlijk een belangrijk deel van de wereldwijde productie van medische isotopen, vooral voor technetium generatoren en ingekapselde bronnen voor brachytherapie.

1. Targets, o.a. aangeleverd door Urenco, worden in Petten bestraald in de Hoge Flux Reactor (HFR). Deze onderzoeksreactor is eigendom van het Joint Research Centre (JRC) van de Europese Commissie. NRG is vergunninghouder van de HFR en verantwoordelijk voor de bedrijfsvoering en het onderhoud. In de HFR worden enkele keren maal per week hoog verrijkte U-235 targets bestraald. Dat levert per batch ruim 200 TBq aan Mo-99 op, wat 6% is van de totaal gevormde radioactiviteit. Uit de resterende 94% (ca. 3500 TBq), die o.a. I-131 bevat, worden in Petten geen andere radio-isotopen geïsoleerd. Dat deel wordt dus behandeld als radioactief afval. *(NB: België (IRE) beschikt wel over een Hot Cell laboratorium voor de zuivering van I-131. Een deel van de targets die IRE nodig heeft voor de productie van I-131 wordt in de HFR bestraald.)* Naast U-235 worden in Petten ook

⁴ Een technetium generator bevat als werkzaam bestanddeel Mo-99, dat met een halfwaardetijd van 66 uur vervalft naar het eveneens radioactieve Tc-99m. Dit technetium isotoop, dat een kortere halfwaardetijd heeft van 6 uur, wordt in medische instellingen veelvuldig toegepast voor diagnostiek.

regelmatig andere targets bestraald, zoals iridium wat door neutronen- activering Ir-192 oplevert. De bestraalde targets worden via een specifiek hiervoor ontworpen transportcontainer van de HFR naar het Hot Cell laboratorium getransporteerd dat gespecialiseerd is in de bewerking van het aangeleverde type target.

2. Op de Onderzoekslocatie Petten bevindt zich het HCL gebouw, dat eigendom is van NRG. Voor de uitvoering van handelingen in dit laboratorium beschikt NRG over een vergunning kernenergiewet. In die vergunning is opgenomen dat NRG mag beschikken over splijtstof materialen. In dit laboratorium bevinden zich diverse hot cell lijnen, een serie aaneengeschakelde hot cells. Twee van die hot cell lijnen, tezamen de Molybdeen Productie Faciliteit (MPF) genaamd, zijn ingericht op de winning van zuiver Mo-99 uit bestraalde U-235 targets. Het radiochemische zuiveringsproces wordt uitsluitend uitgevoerd door werknemers van Mallinckrodt Medical B.V. Op het eind van het zuiveringsproces komt het molybdeen beschikbaar in de vorm van een zout (natrium molybdaat). Dit zout wordt opgelost in water en in een roestvast stalen flacon opgevangen, die vervolgens in een speciale transportcontainer naar een hot cell lijn in een ander gebouw op hetzelfde terrein wordt vervoerd. Die hot cell lijn is onderdeel van de medische Productie Faciliteit van Mallinckrodt Medical B.V. (zie onder).

In een andere hot cell lijn in het HCL-gebouw worden door neutronenstraling geactiveerde trefplaatjes verwerkt tot basis onderdelen die geschikt zijn voor verdere bewerking. Het meest toegepaste materiaal in dit kader betreft Ir-192. Dit gebeurt door NRG personeel.
3. Op de Onderzoekslocatie Petten staat een Productie Faciliteit van Mallinckrodt Medical B.V. Deze firma beschikt over een eigen kew complexvergunning en een kew vervoersvergunning. Mallinckrodt Medical B.V. heeft daarom een eigen algemeen coördinerend stralingsdeskundige in dienst (niveau 2) en daarnaast diverse stralingsdeskundigen op niveau 3, 4B en 5B. Echter, Mallinckrodt Medical B.V. heeft *geén* vergunning voor het voorhanden mogen hebben van splijtstoffen, zoals U-235.

In een van de hot cell lijnen van de medische productie faciliteit wordt het aangeleverde Mo-99 geschikt gemaakt voor toepassing in technetium generatoren. Teruggestuurde 'lege' generatoren worden gereed gemaakt voor hergebruik en gevuld met een nieuwe lading Mo-99. Deze generatoren worden rechtstreeks verzonden naar de medische instellingen die Mo-99/Tc- 99m toepassen voor medische diagnostiek.

In een andere hot cell lijn van de medische productie faciliteit worden andere producten vervaardigd, zoals op maat en activiteit gespecificeerde ingekapselde Ir-192 bronnen. Deze producten worden doorgaans niet rechtstreeks aan medische instellingen geleverd, maar aan leveranciers van merkgebonden bestralingsapparatuur (e.g. Elekta, Varian en Eckert & Ziegler). Medische instellingen betrekken met bronnen geladen bestralingsunits van laatstgenoemde partijen.

NB: Mallinckrodt Medical B.V. beschikt zelf over twee cyclotrons voor de productie van radio-isotopen die niet met een reactor gemaakt kunnen worden.

Veel producten van Mallinckrodt Medical B.V. worden per auto naar Schiphol vervoerd, waarna wereldwijd transport plaatsvindt. Vervoer binnen Nederland gaat uitsluitend over de weg.

4. De behoefte van medische instellingen in Nederland aan Mo-99/Tc-99m en Ir-192 wordt voor vrijwel 100% ingevuld vanuit Petten. Voor andere medische isotopen is het verband tussen productie met inbreng van NRG en toepassing in Nederland waarschijnlijk minder kritisch. Zie sectie 3 voor een uitgebreide toelichting per isotoop.

Het belang van de medische isotopen van NRG

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de medische isotopen die door NRG (soms samen met derden) geproduceerd worden voor medische diagnostiek en therapie, waar die isotopen precies voor gebruikt worden en wat het wegvallen van NRG zou betekenen voor de uitvoering van medische handelingen met deze isotopen. Zie onderstaande tabellen voor een overzicht van de met betrokkenheid van NRG geproduceerde medische isotopen. Deze lijst is overgenomen uit een productenoverzicht van NRG gedateerd oktober 2015 (zie website NRG).

Diagnose

Isotoop	Toepassing	Halfwaardetijd
Chroom-51	Labelen van rode bloedcellen	27,7 dagen
Jodium-131	Beeldvorming van de bijniere	8,0 dagen
Molybdeen-99	Moederisotoop van technetium-99m	66,0 uur
Xenon-133	Beeldvorming / longfunctie	5,2 dagen

Therapie

Isotoop	Toepassing	Halfwaardetijd
Kobalt-60	Hoge dosistempo brachytherapie	5,3 jaar
Koper-64	Genetische ziekten die het koper metabolisme verstoren	12,7 uur
Erbium-169	Arthritis	9,4 dagen
Goud-198	Kankers in hoofd, nek, tong en mond (Lage dosistempo)	2,7 dagen
Holmium-166	Leverkanker, ook experimenteel voor leukemie.	26,8 uur
Jodium-125	Prostaatcancer	59,4 dagen
Jodium-131	Kankers in schildklier, longen, hersenen en lever, non-Hodgkin	8,0 dagen
Iridium-192	Kankers in cervix, nek hoofd, long (Hoge dosistempo)	73,8 dagen
Lutetium-177	Solide tumoren, eierstok en neuro-endocrine vormen van kanker	6,7 dagen
Fosfor-32	Overmaat aan rode bloedcellen	14,3 dagen
Rhenium-186	Palliatief: botmetastasen en arthritis	3,8 dagen
Samarium-153	Palliatief: botmetastasen	46,3 uur
Strontium-89	Palliatief: botmetastasen	50,5 dagen
Yttrium-90	Leverkanker, arthritis en palliatief: botmetastasen	64,1 uur

Chroom-51 (Cr-51)

Chroom-51 wordt als chroomedetaat (EDTA) toegediend in doseringen van 1,1 tot 11 MBq om de nierfunctie te onderzoeken en als natriumchromaat in doseringen van 0,37 tot 7,4 MBq om rode bloedcellen te labelen, tellen en volgen. Het wordt daarom ook voor de detectie van interne (maag- darm) bloedingen gebruikt. Het kan gemaakt worden door Chroom-50 met neutronen te bestralen in een reactor, maar ook door in een cyclotron Vanadium-51 (dat in de natuur voorkomt) te bombarderen met protonen. Mede omdat dit nuclide alleen in relatief kleine hoeveelheden voor diagnostiek wordt gebruikt, lijkt NRG voor de productie van dit nuclide niet cruciaal.

Jodium-131 (I-131)

Jodium -131 wordt als natriumjodide zowel voor diagnose als therapie gebruikt. Dat komt omdat dit nuclide zowel bèta- als gammastraling uitzendt. De bèta's vernietigen o.a. tumorcellen; de gamma's zijn te detecteren met een gammacamera. Jodiumtherapie wordt toegepast bij diverse soorten (m.n. schildklier-) tumoren en bij een te snel werkende of vergrote schildklier. Als I-131-

meta-iodobenzylguanidine (mIBG) wordt het gebruikt voor o.a. de behandeling van neuroblastomen. In beide gevallen kan na of tijdens de therapie beeldvorming plaatsvinden met de uitgezonden gamma's. Jodium-131 wordt i.h.a. gemaakt in een reactor. Het ontstaat als splijtingsproduct van Uranium-235 (3%), maar wordt vooral gemaakt door natuurlijk Telluur-130 met neutronen te bombarderen. Het kan wellicht ook in een cyclotron geproduceerd worden: in een 20 MeV cyclotron kan naar schatting 37 TBq per jaar worden geproduceerd (Hoedl & Updegraff, 2015). In 2014 zijn in Nederland ongeveer 2000 I-131 therapiebehandelingen uitgevoerd van maximaal 7400 MBq, oftewel 14,8 TBq in totaal (IMS). Aangezien voor therapie veel meer I-131 wordt gebruikt dan voor diagnostiek (en er voor diagnostiek ook nog alternatieven bestaan) lijkt het in principe mogelijk de Nederlandse I-131 behoefte op te vangen met één 1 cyclotron. Er is echter geen consensus over de mogelijkheid van I-131 productie met een cyclotron. In een rapport van de TUD (2009) wordt beweerd dat het niet mogelijk is I-131 in een cyclotron te maken. Dat is zeker niet waar omdat de allereerste productie van I-131 in 1930 plaats vond met een cyclotron, maar het roept de vraag op of er voldoende, zuiver I-131 geproduceerd kan worden.

Molybdeen-99 (Mo-99)

Molybdeen-99 wordt geproduceerd als moederisotoop van Technetium-99m (Tc-99m). Die laatste wordt voor ongeveer 80-85% van alle nucleair geneeskundige verrichtingen gebruikt. Het gaat daarbij om diagnostische toepassingen voor m.n. myocard perfusiescans en de detectie van botmetastasen van diverse soorten tumoren. Tc-99m wordt vooral veel gebruikt vanwege de toegankelijkheid (via technetium generatoren) en de diverse chemische verbindingen waaraan het gekoppeld kan worden. In sommige gevallen (zoals voor botmetastasen) kan een PET-scan een alternatief zijn, maar de PET capaciteit is waarschijnlijk onvoldoende om een tekort aan Mo-99/Tc-99m geheel op te vangen.

Het Informatiesysteem Medische Stralingstoepassingen (IMS) biedt onder meer inzicht in (trends in) aantallen stralingsgerelateerde verrichtingen in Nederland⁵. Een vergelijking van de aantallen onderzoeken in 2002 en 2014 leert dat er weliswaar veel meer PET scans worden gemaakt, maar dat er ook meer onderzoeken worden uitgevoerd die normaliter met Tc-99m worden gedaan. Voor andere verrichtingen zoals de myocard perfusiescan kan (cyclotron geproduceerd) Thallium-201 een goed alternatief zijn. Dit leidt wel tot hogere patiënten doses. Molybdeen-99 kan ook in een cyclotron gemaakt worden maar er zijn naar schatting 160 cyclotrons nodig om de productie van de HFR over te nemen (en er staan er slechts een stuk of 5 in Nederland). Als alternatief zou Tc-99m direct in een cyclotron geproduceerd kunnen worden. De opbrengst van 2 cyclotrons zou voor Nederland genoeg zijn, maar vanwege de korte halfwaardetijd van Tc-99m (6 uur) zouden alleen ziekenhuizen met een eigen cyclotron dit Tc-99m kunnen gebruiken. Bovendien bevat cyclotron- geproduceerd technetium minder van het gewenste isotoop Tc-99m.

Xenon-133 (Xe-133)

Xenon-133 wordt gebruikt voor longventilatiescans (als onderdeel van een ventilatie/perfusie onderzoek). Dit nuclide kan alleen in een reactor gemaakt worden. Het is mogelijk Xe-133 te

⁵ Zie: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Medische_Stralingstoepassingen/Trends_en_stand_van_zaken/Diagnostiek/Nucleaire_geneeskunde/Radionuclide_overzicht

vervangen door Xe-127 of door Tc-99m DTPA. Uit het IMS blijkt dat in Nederland in 2005 nog vaak Xe-127 werd gebruikt en dat dat in 2008 al door Tc-99m en Krypton-81m (Kr-81m) was vervangen. De Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (2007) geven de voorkeur aan het gebruik van Krypton-81m. Kr-81m wordt verkregen met een Kryptogenerator die het moedernuclide Rubidium-81 bevat. Rubidium-81 wordt geproduceerd met een cyclotron.

Kobalt-60 (Co-60)

Kobalt-60 werd vroeger veel gebruikt voor externe bestraling en brachytherapie. Voor externe bestraling worden nu vooral lineaire versnellers gebruikt en in de brachytherapie is Kobalt-60 vervangen door Iridium-192. Kobalt-60 wordt in de Westerse wereld vooral voor sterilisatie van medische apparatuur gebruikt (en voor industriële toepassingen). Verder worden Kobalt-60 bronnen op kleine schaal in het Gamma knife (een apparaat voor precisiebestraling van hersentumoren) en in de Viewray Mridian (combinatie van MRI en bestralingstoestel) toegepast. Door de kleinschaligheid en de lange halfwaardetijd (5,3 jaar) zal hier niet echt een probleem ontstaan.

Koper-64 (Cu-64)

Koper-64 wordt gebruikt voor PET scans om nierperfusie af te beelden en om de ziekte van Wilson te bestuderen. Andere toepassingen, zoals tegen kanker, worden nog onderzocht. Het kan in een reactor gemaakt worden maar het gaat beter met een cyclotron. Nierperfusie kan ook met CT (met contrastmiddel) worden onderzocht. Cu-64 komt niet voor in de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (2007).

Erbium-169 (Er-169)

Erbium-169 wordt gebruikt om gewrichtsontstekingen (arthritis) te behandelen. Er wordt ook Yttrium-90 en Rhenium-186 gebruikt maar voor sommige gewrichten is Erbium-169 favoriet. Erbium-169 lijkt alleen in een reactor geproduceerd te kunnen worden. De maximaal toegediende dosis is 40 MBq.

Het is onbekend hoeveel verrichtingen er met Er-169 worden uitgevoerd, maar het gaat niet om grote aantallen. Vanwege de korte halfwaardetijd zou er snel een tekort aan Er-169 kunnen ontstaan. In dat geval zou uitgeweken kunnen worden naar een ander (suboptimaal) nuclide of naar externe bestraling.

Goud-198 (Au-198)

Goud-198 wordt als brachytherapie toegepast voor diverse soorten kanker, m.n. als er sprake is van ophoping van vloeistoffen tussen weefsels. Goud-198 geeft in korte tijd hoge doses af: dat heeft een therapeutisch voordeel, maar leidt ook tot hoge doses voor medewerkers. Het zou daarom enigszins uit de gratie zijn. Het wordt in de VS niet veel gebruikt en wordt ook niet genoemd in de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (2007). Deze nuclide lijkt voor de Nederlandse markt niet zo belangrijk te zijn.

Holmium-166 (Ho-166)

Holmium-166 wordt toegepast als palliatieve behandeling voor botkanker en als therapie voor levertumoren. In het laatste geval worden holmiumbolletjes geïnjecteerd in het bloed waarna ze vastlopen in de bloedvaten naar de lever en daar hun dosis afgeven. Het is een nieuwe therapie

die nog maar op beperkte schaal wordt toegepast (15 patiënten in 2013). In 2015 werd gemeld dat deze techniek ook voor hoofd- halstumoren toegepast zou gaan worden. Het voordeel van Holmiumbolletjes t.o.v. Yttriumbolletjes is dat ze goed zichtbaar zijn op diverse scans. De Holmiumbolletjes die het UMCU gebruikt, worden in het RID gemaakt (dus niet door NRG). Holmium-166 komt (nog) niet voor in de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde.

Jodium-125 (I-125)

Jodium-125 wordt voornamelijk gebruikt voor brachytherapie bij prostaatkanker. In de VS wordt jaarlijks 1,85 GBq bij 1 op 20 patiënten gebruikt (10.000 in totaal), ofwel 18,5 TBq in totaal. Deze hoeveelheid zou ook met 2,5 30 MeV cyclotrons kunnen worden geproduceerd. In Nederland gaat het in totaal om ongeveer 11.500 gevallen van prostaatkanker per jaar, van wie dan 575 patiënten 1,85 GBq krijgen, ofwel ongeveer 1 TBq in totaal bij een mogelijke productie van 7,4 TBq per cyclotron. In de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (2007) wordt daarnaast I-125 albumine aanbevolen voor plasmavolumemetingen, maar het gaat daarbij om doseringen van slechts 3 kBq/kg lichaamsgewicht. Verder wordt I-125 lothalamaat gebruikt voor nierfunctiemetingen. Het gaat dan om slechts ongeveer 0,8 MBq I-125. Er lijkt hier dus geen probleem te ontstaan.

Iridium-192 (Ir-192)

Iridium-192 wordt met hoog dosistempo in brachytherapie van diverse (o.a. prostaat-, borst-, gynaecologische en hoofd-hals-) tumoren gebruikt. Iridium-192 heeft een hoge specifieke activiteit, waardoor met kleine bronnetjes hoge doses straling kunnen worden gegeven. De iridiumnaalden worden met een zgn. afterloader in de tumor gestoken. In de VS staan 350 afterloaders met elk 370 GBq Ir-192 die 4x per jaar worden bijgevuld. De totale behoefte in de VS is daarmee 518 TBq. Ir-192 kan ook in een cyclotron gemaakt worden (door Osmium-192 met deuteronen te bestoken), maar dit levert op jaarbasis slechts 2,2 TBq per Osmiumtarget op. Volgens informatie van de NVRO zijn in 2015 in Nederland 1724 behandelingen met Ir-192 uitgevoerd met 24 afterloaders. Als die afterloaders 370 GBq bevatten en 4x per jaar ververs worden dan is $24 \times 4 \times 370 = 35,5$ TBq nodig per jaar. Dat kan duidelijk niet met cyclotrons worden opgevangen. Voor een deel kan brachytherapie worden vervangen door externe bestraling, maar de NVRO geeft aan dat de overlevingskans m.n. voor gynaecologische tumoren met brachytherapie hoger is. Zij schatten voor Nederland 80 extra sterfgevallen per jaar. NRG produceert volgens de NVRO één derde van de wereldproductie (in 2003 was dat 70%). De 2 andere producenten zouden het wegvallen van NRG niet kunnen opvangen. Wel geldt dat door de halfwaardetijd van 74 dagen er niet direct een tekort hoeft te ontstaan. Strohmaier en Zwierzchowski (2011) hebben Ir-192 met Co-60 vergeleken voor diverse brachytherapie toepassingen (waaronder de behandeling van gynaecologische tumoren) en claimen dat Co-60 net zo goed werkt. De specifieke activiteit is wel wat lager dan van Ir-192 waardoor iets grotere bronnen nodig zijn om hetzelfde dosistempo af te geven.

Lutetium-177 (Lu-177)

Lu-177 octreotaat wordt gebruikt om neuro-endocriene tumoren (NET) te behandelen die niet meer anders te behandelen zijn. Voorheen werd hiervoor Yttrium-90 octreotaat gebruikt. De TUD werkt samen met IDB Holland aan een Lu-177 generator die draait op Lu-177m dat een halfwaardetijd van 160 dagen heeft. IDB Holland levert reactor geproduceerd Lu-177 als Lu-177

chloride vanuit Baarle- Nassau onder de merknaam Lumark. Lu-177 kan volgens Hoedl & Updegraff (2015) ook met een cyclotron geproduceerd worden door Ytterbium-176 (Yb-176) met deuteronen te beschieten, maar de TUD (2009) denkt daar anders over. Wellicht kan de productie van Lu-177 door een andere reactor opgevangen worden (het marktaandeel van NRG is onbekend). NET zijn vrij zeldzaam met een incidentie van 5 per 100.000 personen per jaar (dus in heel Nederland ongeveer 850 per jaar) en lang niet alle NET kunnen met Lu-177 behandeld worden. In het PRRT behandelcentrum in Rotterdam worden jaarlijks ongeveer 100 patiënten met Lu-177 behandeld. Tot maart dit jaar was dit het enige centrum dat de behandeling aanbood. Het is dus onduidelijk of hier een probleem ontstaat, maar het zou hoe dan ook een zeer beperkte groep patiënten treffen.

Fosfor-32 (P-32)

Fosfor-32 werd in het verleden gebruikt bij de behandeling van eierstokkanker, botkanker en bloedziekten, maar is uit de gratie geraakt en wordt alleen nog voor craniopharyngioma (een type hersentumor) en voor sommige bloedziekten (polycythemia vera) gebruikt. Het gaat dan om kleine aantallen patiënten die lage doses krijgen. De totale productie zou makkelijk met één cyclotron gedaan kunnen worden (Hoedl & Updegraff, 2015).

Rhenium-186 (Re-186)

Rhenium-186 HEDP wordt gebruikt voor de palliatieve behandeling van botmetastasen en Re-186 colloïd voor artitis (net als Er-169). Voor botmetastasen is in de VS naar schatting 74 TBq per jaar nodig. Geschaald met de omvang van de populatie (17 miljoen vs. 319 miljoen) is dan naar verwachting voor Nederland jaarlijks 4 TBq nodig. Met een cyclotron zou je ongeveer 5,5 TBq per jaar kunnen maken. Voor artitis is de maximale toediening slechts 190 MBq (en er bestaan bovendien diverse alternatieve therapieën: de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (2007) melden bv. dat Sr-89 chloride een zelfde effectiviteit heeft tegen botmetastasen). Er lijkt voor Re-186 dus geen probleem te ontstaan.

Samarium-153 (Sm-153)

Samarium-153 EDTMP wordt palliatief toegepast bij botmetastasen. De behoefte in de VS wordt geschat op 111 TBq per jaar. Schaling met de bevolkingsomvang (17 miljoen vs. 319 miljoen) geeft dan een kleine 6 TBq per jaar voor Nederland. Door Neodymium-150 (Nd-150) met alfadeeltjes te beschieten zou in een cyclotron 3,7 TBq per jaar geproduceerd kunnen worden. Met 2 cyclotrons zou dan in de Nederlandse behoefte worden voorzien. De Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde (2007) geven aan dat vergelijkend onderzoek met Re-186 en Sr-89 ontbreekt.

Strontium-89 (Sr-89)

Strontium-89 chloride wordt palliatief toegepast bij botmetastasen. De behoefte in de VS wordt geschat op 7,4 TBq per jaar (in Nederland dan ongeveer 0,4 TBq). Het is niet goed mogelijk om Sr-89 in een cyclotron te maken. Er zijn wel (zoals in het bovenstaande beschreven) alternatieve therapieën.

Yttrium-90 (Y-90)

Yttrium-90 wordt m.n. palliatief bij leverkanker toegepast. De Aanbevelingen Nucleaire

Geneeskunde (2007) geven aan dat voor de behandeling van artritis in de knie maximaal 200 MBq toegediend kan worden. Het wordt ook voor Non-Hodgkin Lymfoom (NHL) gebruikt (maximaal 1200 MBq). In Nederland bedraagt de incidentie van NHL ongeveer 4000 per jaar, van wie er ongeveer 800 het subtype NHL hebben waarvoor Y-90 therapie van toepassing zou kunnen zijn. Het gaat dan in totaal over minder dan één TBq. De behoefte in de VS voor leverkanker wordt geschat op 37 TBq per jaar. In Nederland zou dat neerkomen op 2 TBq. De productie van 1 cyclotron zou 44 TBq per jaar kunnen bedragen. Kortom, er zou niet snel een tekort aan Y-90 ontstaan.

Wat weten we uit het verleden en wat levert een eventuele discontinuïteit van NRG aan extra knelpunten op?

Enkele jaren geleden was de wereld voor de productie van Mo-99 voor meer dan 90% afhankelijk van een vijftal onderzoeksreactoren die opgeleverd zijn ergens tussen 1957 en 1964. Vanwege de hoge leeftijd van deze reactoren zijn er inmiddels de nodige operationaliteitsproblemen ontstaan. Dat heeft de afgelopen jaren meerdere malen geleid tot problemen bij de productie van Mo-99 en andere medische isotopen. Zolang het merendeel van de operationele infrastructuur op leeftijd is zal de problematiek rond met name de beschikbaarheid van Mo-99 zorgelijk blijven. Dat zal pas veranderen als er voldoende nieuwe, betrouwbare faciliteiten in gebruik genomen zijn voor de productie van Mo-99. Die omslag is nu gaande, maar deze is nog lang niet afgerond.

Verstorende gebeurtenissen in het verleden

Vanaf het vierde kwartaal van 2007 waren enkele belangrijke hoge flux onderzoeksreactoren in de wereld voor langere of kortere tijd off line. De Canadese NRU lag eind 2007 gepland stil, terwijl de HFR in Petten begin 2008 langer dan gepland uit bedrijf was vanwege een lekkage. De volgende reactorstop van NRU duurde ook langer dan verwacht, van mei 2009 tot augustus 2010. Bovendien lag in 2008 de Belgische molybdeen productiefaciliteit van IRE voor enkele maanden ongepland stil, vanwege een ongewenste emissie van jodium-131 naar de directe omgeving.

De keten van gebeurtenissen in 2007-2010 leidde tot grote tekorten op de isotopenmarkt. Met name de situatie rond Mo-99 was zorgelijk: de tekorten daarvan fluctueerden van week tot week tussen 20% en 70%.

Reactie van de markt op de probleemsituatie

In de ziekenhuizen is men in die periode op alternatieve (suboptimale) behandelingen overgestapt. Voor bepaalde diagnoses kan technetium-99m bijvoorbeeld vervangen worden door thallium-201. En brachytherapie, waarbij kleine ingekapselde bronnen toegepast worden, kan vervangen worden door externe bestraling met toestellen. Zie verder de overwegingen in hoofdstuk 3 van dit document.

In de productieketen is er ook een reactie op gang gekomen. Op de eerste plaats is de samenwerking tussen de reactor operators en isotopenproducenten in de wereld geïntensiveerd. De BR2 (België) en de SAFARI (Zuid-Afrika) onderzoeksreactoren hebben in die tijd meer targets bestraald en Mallinckrodt Medical B.V. in Petten heeft haar productie faciliteiten harder laten draaien.

Maar er is ook aan permanente verbetering van de productiecapaciteit gewerkt. In 2009 heeft de NEA, de Nuclear Energy Agency van de OECD, een zogenaamde 'High-level Group on the Security of Supply of Medical Radioisotopes' opgezet om te betrouwbare van de productie van Mo-99 te verbeteren, zowel voor de korte als voor de (middel)lange termijn. Deze groep heeft in haar rapport geconcludeerd dat er vanaf 2016 tekorten aan Mo-99 zullen ontstaan, niet alleen vanwege beperkingen in de bestralingscapaciteit maar ook vanwege een tekort aan productie faciliteiten. In december 2014 is daarom een afspraak gemaakt tussen 13 landen, waaronder Nederland, om dit probleem het hoofd te bieden ('NEA Joint Declaration on the Security of Supply of Medical Radioisotopes, focused on Mo-99').

Concreet zijn er sinds de problematische periode 2007-2010 de volgende maatregelen genomen:

- Toen de HFR stil lag is voor de bestraling van targets uitgeweken naar onderzoeksreactoren in België (BR2, bouwjaar 1961) en Polen (Maria, bouwjaar 1974). De bestraalde targets zijn vervolgens weer wel in Petten (NRG resp. Mallinckrodt Medical B.V.) bewerkt. Om dit mogelijk te maken zijn speciale transportcontainers ontwikkeld. Deze route kan nog steeds toegepast worden.
- De productiecapaciteit van de SAFARI reactor (bouwjaar: 1965) en de daaraan gelieerde Zuid- Afrikaanse productie faciliteiten is vergroot. SAFARI kan nu 35% van de wereldbehoefte aan molybdeen-99 dekken.
- De productiecapaciteit van de Australische OPAL reactor (bouwjaar: 2007) en de daaraan gelieerde productie faciliteiten is vergroot. OPAL kan nu (of binnenkort) 50% van de wereldbehoefte aan molybdeen-99 dekken.
- In de VS wordt gewerkt aan nieuwe reactorcapaciteit en productie faciliteiten. E.e.a. komt naar verwachting in 2017 online. De VS worden dan zelfvoorzienend voor Mo-99.
- Ook Zuid-Korea bouwt aan een eigen onderzoeksreactor die geschikt is voor de productie van medische isotopen. Die komt naar verwachting in 2018 online.
- In Frankrijk wordt een nieuwe voor dit doel geschikte onderzoeksreactor gebouwd: deze Jules Horowitz Reactor komt naar verwachting in 2021 online.

In welk opzicht kan een toekomstige situatie verschillen van vroeger?

Bij discontinuering van alle activiteiten van NRG komen de volgende faciliteiten stil te liggen die belangrijk zijn voor de productieketen van medische isotopen:

- De HFR: dat is een reactor die ongeveer 30% van het molybdeen-99 en het iridium-192 in de wereld produceert. NB: Dit is een min of meer bekende situatie, de HFR heeft vaker gepland en ongepland stilgelegen.
- Het HCL gebouw, het Hot Cell Laboratorium van NRG. Dit laboratorium bevat onder meer 2 hot cell lijnen waarin afzonderlijk van elkaar molybdeen-99 geproduceerd kan worden, en een hot cell lijn waarin bulkverpakkingen radio-isotopen kunnen worden uitgesorteerd en herverpakt. NB: Het HCL heeft tot op heden nooit stilgelegen.

Bij uitval van de HFR in Petten kan de bestraling van targets, in ieder geval ten dele, aan andere partijen uitbesteed worden. Maar aan die andere onderzoeksreactoren (e.g. BR2 in België en Maria in Polen) zijn geen of onvoldoende hot cell laboratoria gelieerd waarin Mo-99 radiochemisch uit de bestraalde targets gezuiverd kan worden. Bij eerdere perioden van uitval werd dat opgelost door targets elders te laten bestralen. Die werden vervolgens naar Petten getransporteerd waarna ze de normale productielijn ingingen, dus via de HCL van NRG naar de productie faciliteit van Mallinckrodt Medicals B.V. Echter, als de HCL ook wegvalt kan dit alternatief niet meer ingezet worden en blijft in ons deel van de wereld alleen de hot cell faciliteit van IRE (in Fleurus, België) over voor het maken van Mo-99. Deze installatie kan de productie die normaal in Petten gebeurt hooguit voor een klein deel, maar zeker niet volledig overnemen.

Welke opties zijn er om eventuele discontinuïteitsproblemen in Petten te mitigeren?

Als de bedrijfsvoering van NRG in Petten volledig wegvalt ontstaan er in Nederland serieuze beschikbaarheidsproblemen voor de isotopen Mo-99 en Ir-192, en mogelijk ook voor I-131. Voor de andere isotopen zullen de problemen gering zijn.

Molybdeen-99

Voor Mo-99 heeft NRG een marktaandeel van 30% wereldwijd. In het scenario van beëindiging van de volledige NRG bedrijfsvoering vallen dus zowel de reactor voor de bestraling van U-235 targets als het Hot Cell laboratorium voor de zuivering van Mo-99 uit. Deze uitval is op korte termijn niet op te vangen door alternatieve marktpartijen. In theorie zou het probleem opgelost kunnen worden door targets elders, bijvoorbeeld in Polen te laten bestralen en die dan op te werken in Petten, bijvoorbeeld onder toezicht van Mallinckrodt Medical B.V. Vergunningtechnisch is dit echter niet mogelijk, omdat voor het werken met U-235 targets in het kader van de kernenergiewet een splijtstof vergunning nodig is. Zo'n constructie is wel mogelijk bij een (tijdelijke) doorstart van (een deel van de) NRG-organisatie, mits die kan blijven werken onder de vigerende kernenergiewet vergunning. Voor zover nu kan worden overzien zal het naar schatting minimaal een jaar kosten voordat de beschikbaarheid van Mo-99 in de mondiale markt betrouwbaar geregeld is.

Voor sommige toepassingen van het dochternuclide Tc-99m bestaan alternatieven (die soms wel een hogere dosis voor de patiënt met zich meebrengen). Ook bestaat er een alternatieve productiewijze met een cyclotron. Tc-99m wordt echter in 80-85% van alle nucleair geneeskundige verrichtingen gebruikt en heeft een halfwaardetijd van slechts 6 uur. Alleen ziekenhuizen dicht bij een cyclotron zouden van het daar geproduceerde Tc-99m gebruik kunnen maken.

Iridium-192

Voor Ir-192 heeft NRG momenteel één derde van het marktaandeel wereldwijd. In een rapport uit 2003 wordt nog gesproken over een marktaandeel van 70%, dus het aandeel van NRG lijkt dalende. Of de markt momenteel voldoende reserve capaciteit heeft om het huidige aandeel van 'Petten' op te kunnen vangen kon in dit korte onderzoek niet worden vastgesteld.

Vanwege de langere halfwaardetijd van Ir-192 (74 dagen) is uitval van de productie ervan minder kritisch dan bij Mo-99, dat een halfwaardetijd heeft van slechts 66 uur. Er is dus iets meer tijd om alternatieven te genereren.

NB: Voor de productie van Ir-192 is geen splijtstof vergunning nodig. Er zijn wel voorbereidende werkzaamheden nodig in een Hot Cell laboratorium.

Het wegvallen van de productie van Ir-192 kan niet worden opgevangen met cyclotrons. In de literatuur wordt toepassing van Co-60 als goed alternatief voor Ir-192 genoemd. Vervanging van Ir-192 therapie door externe bestraling is nadelig en resulteert in naar schatting 80 extra sterfgevallen per jaar. Voor deze schatting is verondersteld dat er voor Nederland totaal geen Ir-192 meer beschikbaar zal zijn op de wereldmarkt en beschrijft daarmee de worst case.

Jodium-131

Voor de productie van I-131 zou NRG een mondiaal marktaandeel hebben van 20%. Niet duidelijk is of deze hoeveelheid I-131 volledig in Petten worden geproduceerd. Meer waarschijnlijk is dat het aandeel van 20% slaat op de bestralingen die in de HFR worden uitgevoerd in opdracht van IRE. De zuivering van I-131 uit deze targets vindt dan plaats in België.

Als de HFR door problemen in Petten als bestralingsbron wegvalt zal IRE dus op zoek moeten naar een andere bestralingsfaciliteit. Het proces van zuivering van I-131, dat in België plaats vindt, komt dus niet in gevaar wegens problemen in Petten.

Voor de therapieën met I-131 bestaan geen alternatieven. Ook is het onduidelijk of er andere productiewijzen bestaan die voldoende rendement opleveren: sommige bronnen beweren van wel, andere van niet.

Andere isotopen

Voor verreweg de meeste soorten isotopen ontstaat er geen probleem als de productie van NRG wegvalt. In veel gevallen bestaan er alternatieven of kan de productie van de betreffende isotoop op andere wijze plaatsvinden. Het gaat dan vaak om de productie in een cyclotron. In Nederland staan er slechts een stuk of vijf cyclotrons die m.n. voor de productie van nucliden voor PET-scans gebruikt worden. Het zal binnen korte tijd niet mogelijk zijn om met deze cyclotrons alle nucliden te maken die in de bovenstaande cyclotronproductie als alternatief zijn genoemd. Wereldwijd staan er echter honderden cyclotrons. Het lijkt mogelijk dat die de benodigde hoeveelheden in beginsel kunnen produceren. Maar in hoeverre zo iets op korte termijn ook daadwerkelijk gerealiseerd kan worden is, gegeven de complexe systematiek van productie en toelevering, niet in te schatten zonder diepgaand onderzoek.

Referenties

- Hoedl, SA en Updegraff, WD, **The Production of Medical Isotopes without Nuclear Reactors or Uranium Enrichment, On-Line Supplement, Center for Science, Technology, and Security Policy**, American Association for the Advancement of Science, 2015
- TU-Delft (Bode, P en Delorme, T), **Productiewijzen voor radionucliden voor medische toepassingen met een onderzoekskernreactor en alternatieve technologieën**, rapport TUD-RID 2009-001, 2009
- Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, **Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde**, 2007
- Strohmaier, S en Zwierzchowski, G, **Comparison of ^{60}Co and ^{192}Ir sources in HDR brachytherapy**, J Contemp Brachyther 3(4), 199-208, 2011
- Mallinckrodt Medical B.V. (X.L.Velders & A.Pronk), **Jaarverslag Stralingshygienische Zorg 2015**, Petten 2016
- VROM (Werkgroep met vertegenwoordigers van VROM, VWS, EZ en de Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskundigen (NVNG)), **Medische isotopen en de Hoge Flux Reactor in Petten**, Den Haag, februari 2003
- IAEA, **Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods**. TECHNICAL REPORTS SERIES No. 468, Vienna, 2009
- IAEA, **Production and Supply of Molybdenum-99**, Annex Nuclear Technology Review 2010, Vienna, 2011.
Zie: https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC54/GC54InfDocuments/English/gc54inf-3-att7_en.pdf
- World Nuclear Association, **Radioisotopes in Medicine**. Zie: <http://www.world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx> NRG, **Overview of Medical Isotopes produced by NRG**, Datasheet d.d. oktober 2015.
Zie: https://www.nrg.eu/fileadmin/nrg/Afbeeldingen/producten/3_Isotopes/Factsheet_Medical_Isotopes_DEF_oct_15.pdf
- NEA/OECD, **The Supply of Medical Radioisotopes – An Economic Study of the Molybdenum-99 Supply Chain**, NEA Report No. 6967, 2010