



Forprojekt vedrørende etablering af et isotopcenter på Risø

Honoré, J.; Majborn, B.; Damsgaard, J.K.; Jensen, M.; Vinberg, N.

Publication date:
2001

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):

Honoré, J., Majborn, B., Damsgaard, J. K., Jensen, M., & Vinberg, N. (2001). *Forprojekt vedrørende etablering af et isotopcenter på Risø*. Forskningscenter Risø.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



Forprojekt vedrørende

Etablering af et isotopcenter på Risø

- **Samlet løsning for isotopproduktion og isotopforskning i Danmark.**
- **Sikker produktion og distribution af FDG til sygehusene.**
- **Opbygning af et nyt forskningsmiljø inden for radioaktive lægemidler og isotopteknik.**
- **Overførsel af Lægemiddelstyrelsens distribution og produktion af radioaktive lægemidler.**

Etablering af et isotopcenter på Risø. Forprojekt, Oktober 2001

Indhold:

Sammenfatning	3
1. Radioaktive lægemidler og deres anvendelse	5
2. Udviklingen inden for positron emissions tomografi	7
3. Klinisk anvendelse af PET og FDG	7
4. Regional og national løsning	8
5. Forskningsmæssige perspektiver	9
6. Konkrete forskningsopgaver	10
7. Forsyningsområde og logistik	10
8. Nuværende og fremtidigt FDG behov inden for forsyningsområdet	13
9. Konkurrence og samarbejde omkring FDG produktion	14
10. Den nødvendige infrastruktur for fremstilling af FDG	15
11. Specifikation af arealbehov og særlige bygningsmæssige krav	17
12. Den bygningsmæssige løsning	18
13. Lægemiddelstyrelsens produktion m.m. ved en placering på Risø	19
14. Drift og personale	21
15. Tidsplan for etablering	22
16. Investeringer og finansieringsmuligheder	22
17. Afsluttende bemærkninger og anbefalinger	24

ISBN 87-550-2948-5

ISBN 87-550-2950-7 (Internet)

Print: Pitney Bowes Management Services Danmark A/S, 2001

Sammenfatning

Udviklingen inden for nuklearmedicin har gjort det aktuelt at overveje en centraliseret produktion af visse kortlivede radioaktive lægemidler, specielt sporstoffet FDG, som anvendes i klinisk PET-skanning. Fremstillingen af disse stoffer kræver en accelerator (cyklotron) og særlige laboratorier til håndtering af de radioaktive lægemidler under rentrumsbetingelser.

I juni 2001 udkom ”Redegørelse vedrørende klinisk PET-skanning med FDG - med særlig henblik på kræftdiagnostik” fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Det estimeres i redegørelsen, at der i 2004 vil efterspørges 11.-12.000 PET-skanninger i Danmark, hvilket det langt fra er muligt at efterkomme med den nuværende produktionskapacitet for FDG.

På baggrund af Risøs særlige rolle på det nukleare og strålingsmæssige område og erfaring i håndtering af radioaktive isotoper er det foreslået at etablere en FDG-produktion på Risø som en del af et fremtidigt nationalt isotopcenter. Det er hensigten, at produktionen skal ske med henblik på en sikker og pålidelig forsyning til gavn for de danske brugere, og at der skal etableres en væsentlig forsknings- og udviklingsindsats i tilknytning hertil. Det indebærer, at produktionen vil være ”not for profit”, men med en sådan prisfastsættelse, at den vil kunne medfinansiere forsknings- og udviklingsvirksomheden. Et langtrækkende forskningsperspektiv er afgørende for Risøs engagement i projektet. Det er hensigten, at denne forskning skal ske i tæt samarbejde med brugerne på hospitalerne. Udnyttelse og afprøvning af nye produkter skal ske på de brugerafdelinger, der måtte ønske at deltage i denne vigtige forskningsvirksomhed .

Sideløbende med ovennævnte overvejelser har Lægemedelstyrelsen tilkendegivet en interesse i at undersøge muligheden for at overføre Lægemedelstyrelsens produktions- og distributionsvirksomhed til Risø. Denne virksomhed vil fagligt og ressourcemæssigt passe godt ind i et samlet isotopmiljø på Risø.

For at belyse de faglige, laboratoriemæssige og økonomiske forudsætninger for at etablere et isotopcenter på Risø, samt de forskningsmæssige perspektiver, er der gennemført et forprojekt, som hermed rapporteres. Rapporten er udarbejdet af vicedirektør Jørgen Honoré, afdelingschef Benny Majborn og specialkonsulent Jens Kristian Damsgaard i samarbejde med tidligere cheffysiker på Rigshospitalet, Mikael Jensen, og med bidrag fra leder af Lægemedelstyrelsens Isotopapotek, Niels Vinberg.

Projektet vil indebære, at der skal installeres en cyklotron med tilhørende forsyninger og etableres nye laboratoriefaciliteter, der kan godkendes til fremstilling af radioaktive lægemidler. Laboratorierne kan etableres i Risøs nuværende isotoplaboratorium (bygning 202), som i så fald skal gennemgå en omfattende renovering for at leve op til dagens krav til laboratorier til lægemiddelfremstilling. Den samlede investering vil være 31,9 millioner kr., heraf 12 mio. til indkøb af en cyklotron, 3,3 mio. til udstyr m.m. og 16,6 mio. til bygningsinvesteringer.

Ved at etablere et samlet isotopcenter på Risø opnås en betydelig synergi. En del laboratorier kan være fælles for FDG-produktionen, Lægemedelstyrelsens og Risøs øvrige isotopaktiviteter, og der kan også i vidt omfang anvendes fælles personale. Det forventes, at det samlede personalebehov i isotopcentret vil være ca. 13 årsværk pr. år (fra og med 2003) til produktion og distribution, hvis FDG-produktionen er iværksat og Lægemedelstyrelsens produktion og distribution er overført. I

disse 13 årsværk medregnes de 3 personer, der allerede på nuværende tidspunkt er ansat af Risø og beskæftiget med fremstilling af f.eks. ^{47}Ca og ^{82}Br . Denne virksomhed tænkes integreret i det nye isotopcenter. Hertil kommer yderligere 5 årsværk fra og med 2004 til styrkelse af forskningsindsatsen i tæt samarbejde med de isotop-forbrugende sygehusafdelinger og laboratorier, herunder PET-afdelingerne på hospitalerne.

Fremstilling og distribution af FDG må tage hensyn til den korte halveringstid for den radioaktive isotop ^{18}F (110 minutter). FDG må som hovedregel produceres regionalt, så kunderne kan forsynes inden for ca. 2 timer. Med en FDG-produktion på Risø vil alle sygehuse på Sjælland kunne nås inden for 1 time, og Fyn og Sydsverige vil kunne nås inden for 2 timer. I en opbygningsperiode vil længere transporttider (op til 6 timer) være acceptable, fordi produktionskapaciteten vil overstige behovet, og marginaludgiften pr. ekstra produceret enhed vil være lille. Der kan således blive tale om også at forsyne kunder i Jylland og f.eks. i Göteborg. De økonomisk set væsentligste kunder til FDG fra Risø vil dog i første omgang være hospitaler i Københavnsområdet.

De forskningsmæssige perspektiver omfatter primært en fortsat udbygning af mulighederne for medicinske anvendelser af radioaktive isotoper. Inden for nuklearmedicin er der f.eks. betydelig interesse for videre udvikling og brug af kemiske forbindelser mærket med ^{124}I eller ^{64}Cu til en række formål og også for at anvende ^{18}F i andre kemiske forbindelser end FDG. Ud over de diagnostiske anvendelser åbner specifikke sporstoffer også for muligheden for radionuklid terapi. Dette område vil kræve yderligere forskning og udvikling inden for mikrodosimetri, som er et arbejdsfelt, der ligger i forlængelse af Risøs generelle forskning i dosimetri.

Konklusionen på forprojektet er, at det anbefales at etablere et nationalt isotopcenter på Risø omfattende en cyklotron til produktion af radioaktive lægemidler med tilhørende laboratorier, Lægemiddelstyrelsens produktions- og distributionsvirksomhed samt Risøs hidtidige isotopaktiviteter.

Følgende tre forudsætninger skal opfyldes for at etablere isotopcentret:

- Centret skal være bredt accepteret i det danske sundhedssystem, og økonomien skal være sikret gennem salg af FDG til en række faste kunder.
- Når centret er etableret med produktion og distribution af isotoper, skal der være basis for en væsentlig forskningsaktivitet.
- Investeringerne skal overvejende skaffes fra andre kilder end Risø.

Projektets stærke og svage sider kan sammenfattes således:

Styrke	Svaghed
<ul style="list-style-type: none"> • Samling af radiokemisk og radiofarmaceutisk ekspertise. • Bæredygtigt fagligt miljø. Gode muligheder for rekruttering og fastholdelse af kompetent personale inden for de relevante faggrupper. • Strålehygiejnisk sikker etablering af nødvendig produktionsstandard (rene rum). • Tilbyder forskningsamarbejde og et større forskningsperspektiv til brugerne. • National forsyningsmulighed for FDG. • God arbejdsdeling. Sygehusene kan koncentrere sig om deres kerneopgave omkring etablering af PET undersøgelser. • Hurtig start gennem udnyttelse af Risøs viden og infrastruktur. • Høj forsyningsikkerhed baseret på aftaler om gensidig back-up mellem Risø og PET centrene på Rigshospitalet og Århus Universitetshospital. • Nationaløkonomisk billigste mulighed, baseret på en not-for-profit løsning. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stor investering ved start. • Løsningen kan ikke tilbyde de meget kortlevende PET isotoper ^{15}O og ^{13}N til brugerne. • Konkurrerende FDG-projekter kan hindre gennemførelse. • Uklarhed omkring omfang og stigningstakt for FDG efterspørgslen kan hæmme beslutningsprocessen.

1. Radioaktive lægemidler og deres anvendelse

Radioaktivt mærkede sporstoffer og ioniserende stråling kan benyttes til at lokalisere og udslette sygdomsprocesser i den menneskelige krop. Både principperne og de praktiske anvendelser har været kendt i og uden for den medicinske fagkreds siden George Hevesy introducerede tracerprincippet. Uanset det omgivende samfunds skepsis over for den nukleare teknologi og brugen af ”radioaktiv stråling”, tager vi med glæde mod de tilbud om korrekt og smertefri diagnostik og behandling som røntgen, CT, nuklearmedicin og strålebehandling tilbyder.

Specielt arbejder nuklearmedicinen med anvendelse af radioaktive sporstoffer og lægemidler: ofte komplekse molekyler mærket med særligt egnede radioaktive isotoper. Disse stoffer indgives i meget små koncentrationer i blodbanen og kan herfra opsøge sygdomsprocesser og gennem udsendelsen af stråling signalere om sygdomsgrad og udbredelse. Udvikling i moderne medicinsk billedteknologi har gjort 3-dimensionale ”kort” over normale og abnorme væv og stofskifteprocesser i kroppen til dagligt værktøj på sygehusene. I mange tilfælde kan de radioaktive

lægemidler benyttes, ikke blot til at lokalisere, men direkte udrette de syge celler gennem lokaliseret afsættelse af strålingsenergi. Selve tanken om usynlige stof-komponenter, der kan injiceres i blodbanen og opsøge og nedbryde syge celler lyder for de fleste som fremtidsvisioner fra nanoteknologiens arbejdsområde. Forudsat tilgængelighed af de rigtige radioaktive sporstoffer kan dette blive en del af den daglige praksis på landets hospitaler. De radioaktive sporstoffer kan fremstilles og indgives i kemisk set meget små mængder (ofte i nanomolområdet) hvilket gør disse sporstoffer meget velegnede til at foretage målinger på selv de mest sofistikerede komponenter i menneskets komplicerede biokemi: hormon- og neurotransmitter- receptorer, stofsPECIFICKE transportkanaler i cellevæg eller cellekerne o.s.v.

Nuklearmedicinen gennemgår i disse år en kraftig udvikling. Dels i kølvandet på den mikroskopiske forståelse af livs- og sygdomsprocesserne, som den molekylære biologi har skaffet os, dels som følge af teknologiske landvindinger omkring det billeddannende udstyr. Men teknikens fortsatte udvikling hænger snævert sammen med vores evne til at udvikle og fremstille sikre, SPECIFICKE og effektive radioaktive sporstoffer, der jo udgør nuklearmedicinens målsøgende nano-robotter. Nærværende forprojekt skal belyse mulighederne for at etablere et nationalt kompetence-center netop på dette område.

Projektet er udsprunget af de særlige behov som udbredelse af den såkaldte positron emissions teknologi (PET) stiller til forsyning med avancerede sporstoffer, men projektet har også mulighed for at udnytte den særlige viden som Forskningscenter Risø har på det strålesikkerhedsmæssige og det radiokemiske område. Endelig giver projektet muligheder for samarbejde med og støtte til de bioteknologiske og medicinalkemiske forskningsmiljøer (såvel private som offentlige) i regionen.

Udvikling og produktion af radioaktive lægemidler kræver kompliceret og kostbar teknologi. De kortlevende radioaktive sporstoffer skal fremstilles ved hjælp af særlige partikel acceleratorer (cyklotroner), der lokalt genskaber reaktionsbetingelser, der ellers kun findes i Solens og stjernernes indre. Lægemidlerne syntetiseres i miniature-anlæg under hensyn til de meget små stofmængder der håndteres, og endelig må hele fremstillingsprocessen henlægges til rentrums-laboratorier af hensyn til stoffernes sterilitet og biologiske sikkerhed. Et sådant forskningsmiljø kan etableres på Risø i tilknytning til en umiddelbart foreliggende produktionsforpligtelse (fremstilling af såkaldt FDG, se nedenfor), der vil kunne tilvejebringe det økonomiske og driftsmæssige grundlag for forskningen. Projektet er formuleret som tre delprojekter, der tilsammen kan sikre et bæredygtigt fagligt miljø på det radiofarmaceutiske område i Danmark .

Delprojekt 1 sigter på en hurtig etablering af en sikker og effektiv forsyning af regionen og Danmark med de nødvendige mængder af sporstoffet FDG, der benyttes til diagnosticering af kræft og i mindre udstrækning også visse hjerte- og hjernesygdomme.

Delprojekt 2 skal udnytte infrastruktur og kompetence fra delprojekt 1 til at udvikle nye sporstoffer til brug for de mange nye PET kameraer, der nu er installeret i Danmark i forventning til FDG undersøgelsesmulighed. I forlængelse heraf skal der også forskes i udvikling af nye lægemidler til radionuklidterapi.

Delprojekt 3 vil overflytte Lægemiddelstyrelsens produktions- og distributionsvirksomhed for radioaktive stoffer til et samlet laboratorium på Risø.

Tilsammen vil de tre delprojekter give et stærkt instrumentelt og fagligt miljø med en generelt anvendelig isotopproduktions cyklotron, der også vil kunne benyttes til fremstilling af radioaktive isotoper til andre forskningsområder inden for Risøs strategiske satsnings-områder.

2. Udviklingen inden for positron emissions tomografi

Positron emissions tomografi (PET) er en teknik til medicinsk billeddannelse. Metoden udnytter det forhold at visse radioaktive isotoper ved deres henfald udsender de såkaldte positroner (anti-elektroner). Positronerne reagerer umiddelbart med de normalt forekommende elektroner under udsendelse af to samtidige (koincidente), modsat rettede gammastråler. Det er muligt ved hjælp af særligt detektorudstyr, såkaldte PET-skannere, der registrerer disse gammakvanter, at foretage en præcis og følsom tredimensional kortlægning af henfaldene. Hvis de positronemitterende isotoper kobles til egnede biologiske sporstoffer (som f.eks. næringsstoffer, signalstoffer eller immunologiske antistoffer) er det muligt at benytte kortlægningen til vurdering af den regionale fordeling i menneskekroppen af en lang række fysiologisk og patofysiologiske (sygdomsbetingede) stofskifteforhold. De positronemitterende isotopers kemi og henfaldsforhold gør dem særligt egnede til sådanne mærkningsformål.

PET er som billeddiagnostisk teknik introduceret til forskningsformål i begyndelsen af 1970'erne, og har indtil for cirka 3 år siden været begrænset til særlige forskningsafdelinger ved de største universitetshospitaler, de såkaldte PET centre.

Udover PET-kameraerne har disse centre rådet over partikel acceleratorer (såkaldte cyklotroner) til fremstilling af de nødvendige radioaktive isotoper. På grund af sporstoffernes korte fysiske levetid (fra få minutter til få timer), har en lokal produktion hidtil været anset for nødvendig.

Inden for de sidste 4 år er der imidlertid introduceret en ny type PET kameraer (såkaldte PET-gammakameraer eller hybridkameraer), der har vist sig billigere og mere fleksible end de traditionelle PET - kameraer, der har været benyttet til forskningsformål. Det har samtidig vist sig, at PET skanning udført med et af de fra forskningsanvendelsen velkendte sporstoffer kan give afgørende information ved diagnosticering, stadietinddeling og behandling af en lang række kræftformer. Disse skanninger udføres med brug af 18-Fluor mærket 2-deoxyglucose (FDG). Stoffet har en fysisk halveringstid på 110 minutter og giver en effektiv kortlægning af sukkerstofskiftet hos mennesker. Den omstændighed, at de fleste ondartede kræftformer har en væsentlig større energiproduktion og dermed også sukkeromsætning end normalt væv, betinger FDG-PET undersøgelsens anvendelighed ved kræftsygdomme. Med metoden er det muligt at lokalisere kræftknuder med størrelse helt ned til få millimeter, ofte i situationer hvor disse kræftknuder ikke er synlige ved andre billeddiagnostiske modaliteter.

3. Klinisk anvendelse af PET og FDG

Den kliniske anvendelse af PET og FDG spreder sig hurtigt overalt i den vestlige verden. Metoden har nu også fundet udbredelse i Danmark, hvor der på nuværende tidspunkt (oktober 2001) er installeret 4 egentlige PET-kameraer og cirka 7 hybrid kameraer. Disse kameraer har hidtil kun kunnet udnyttes ved hjælp af FDG produceret og leveret fra de to forskningsbaserede PET centre i København og Århus.

Et udvalg under Sundhedsstyrelsen har i perioden 2000 til 2001 foretaget en medicinsk teknologivurdering af PET-skanningens muligheder i Danmark*. Selv om udvalget endnu ikke finder forholdene omkring den fremtidige kliniske brug af PET og FDG fuldstændig afklarede, er der dog enighed om, at der allerede nu findes veldokumenterede kliniske anvendelser, og at dette kliniske behov ikke kan imødekommes af kapaciteten ved de nuværende PET centre.

Det hedder i redegørelsens sammenfatning:

”På baggrund af den stigende kliniske efterspørgsel og en væsentlig udbygning af kamerakapacitet, der kan udnytte dette specielle sporstof, forudses det, at den nuværende produktionskapacitet må øges inden for de næste år.

Det anslås, at de to nuværende produktionsenheder, som er opbygget med henblik på forskning, under maksimal udnyttelse næppe vil kunne producere mere end ca. 2700 patientdoser. PET-skanningseksperterne i CEMTV’s arbejdsgruppe har således i et konservativt skøn anslået, at der i 2004 vil være en efterspørgsel svarende til ca. 11. – 12.000 skanninger pr. år og dermed 11. – 12.000 patientdoser, hvilket vil sige godt 8 gange den nuværende produktion og godt 4 gange den maksimale produktion med de nuværende 2 produktionsenheder.”

Medicinaldirektør Jens Kristian Gøtrik skriver i Sundhedsstyrelsens følgebrev til MTV redegørelsen bl.a.:

”Det fremgår af nærværende redegørelse, at der fortsat er manglende eller svag evidens, når det gælder de kliniske konsekvenser med hensyn til behandlingsbeslutninger og terapeutisk nytte af at bruge PET-skanning.

Til trods herfor er der allerede etableret eller planlagt etableret PET-skanning på en række hospitaler landet over, hvilket vil medvirke til en decentralisering af PET-skanningen.

Der er en række uløste problemstillinger vedrørende fremstilling og distribution af FDG. Herudover er der en række strålehygiejniske konsekvenser forbundet med udbredelse af PET-skanning.

Det estimeres bl.a. i redegørelsen, at der i 2004 vil efterspørges ca. 11. – 12.000 PET-skanninger i Danmark, hvilket langt fra er muligt at efterkomme med den nuværende FDG-produktionskapacitet.”

4. Regional og national løsning

For at imødekomme det forventede behov for FDG overvejes det, om der kan etableres en produktionsenhed på Risø med egen cyklotron. Dette har været drøftet løbende siden begyndelsen af år 2000, dels i rammerne af et samarbejde med Rigshospitalet, dels med et privat firma (Nycomed Amersham Imaging) som investor og producent. Disse forhandlinger er nu indstillet, primært fordi de allerede diskuterede løsninger manglede muligheder for den nødvendige investering. Specielt har NAI valgt at koncentrere sine første initiativer på FDG området på andre og større europæiske markeder (Italien, England).

* <http://www.mtv-instituttet.dk/nyheder/91.asp> og <http://www.mtv-instituttet.dk/nyheder/92.asp>: Redegørelse vedrørende klinisk PET-skanning med FDG, – med særlig henblik på kræftdiagnostik”, Juni 2001, med tilhørende litteraturgennemgang.

Det lokale FDG behov er i samme periode vokset, og en sikker og hurtig løsning synes påtrængende. Det er i løbet af de indledende forhandlinger også blevet klart, at Risøs eventuelle rolle og engagement er betinget af udsigten til en forsknings- og udviklingsrolle på det fremtidige isotopområde. Efter lukningen af reaktor DR3 er Risøs aktiviteter på isotopområdet reduceret, men et nyt, samlende og økonomisk bæredygtigt element vil kunne sikre opretholdelsen af et stærkt fagligt miljø.

En FDG-produktion på Risø skal kunne dække det regionale behov på Sjælland (Rigshospitalet forudsættes at kunne dække sit eget behov). Afsætning af FDG til større kunder i regionen er i den forbindelse en nødvendig forudsætning for projektets gennemførelse. Perspektivet i Risø-løsningen er imidlertid nationalt. Dels vil der ske en samlet styrkelse af forskningen og uddannelsen på området til gavn for alle brugere i Danmark, dels vil Risø med flytransport fra Tune kunne tilbyde FDG og andre produkter med samme korte levetid til også de fjerneste brugere i Danmark og dermed sikre en national forsyning.

5. Forskningsmæssige perspektiver

Udviklingen på radioaktivitetsområdet i Danmark og specielt omkring den medicinske isotopanvendelse har i de senere år været begrænset af de begrænsede viden- og personaleressourcer. Danmark har ikke etableret formaliseret uddannelse af radiokemikere og radiofarmaceuter. Også mulighederne for uddannelse inden for eksperimentel og anvendt kernefysik er væsentlig reducerede som følge af naturvidenskabernes generelt vanskelige situation og specielt som følge af Niels Bohr Institutets ændrede forskningsprogram. Ud over PET centrene i København og Århus er de vigtigste institutioner på området nu DTU, KVL og Lægemedelstyrelsen. På læreanstalterne er forskning og uddannelse spredt på flere institutter. Lægemedelstyrelsen har efter en omstrukturering valgt at koncentrere indsatsen om de regulatoriske aspekter og nedjusteret forskningsindsatsen mht. nye radioaktive lægemidler. Den stadigt voksende medicinalindustri med dertil hørende biomedicinsk forskning repræsenterer på den ene side et vækstpotentiale med behov for støtte på radioaktivitetsområdet, men dræner samtidigt markedet for kemikere og biokemikere med isotoperfaring.

Den igangværende udbygning af PET undersøgelseskapaciteten (til dels baseret på gammakameraer) overalt i Danmark åbner imidlertid en oplagt mulighed for ny forskning på området. Disse kameraer kan benyttes til undersøgelser med andre isotoper end ^{18}F , forudsat at sporstoffer til humant brug gøres tilgængelige. Der er betydelig international interesse for udvikling og brug af ^{124}I og ^{64}Cu mærkede forbindelser, dels på grund af disse isotopers kemiske egenskaber, dels fordi de med den noget længere halveringstid gør det muligt at studere stofskifte- og sygdomsprocesser, hvor den optimale og informationsgivende fordeling af sporstoffet først indtræder flere timer efter isotopadministrationen. Der er desuden publiceret en del arbejder*, der viser at andre ^{18}F mærkede forbindelser end FDG kan have klinisk anvendelse (fluorede aminosyrer og fluormidazol til cancerdiagnostik, fluordopamin og andre fluorede receptorligander til neurologi og psykiatri). Fælles for disse sporstoffer er, at de udover cyklotronen kræver en hel del infrastruktur (isotoplaboratorier med hot-celler, aseptisk håndtering under rentrums-betingelser, betydelig radiokemisk-radioanalytisk kapacitet og faglig kompetence på isotop området). Ingen af de påtænkte nye anvendelser kan i sig selv begrunde investeringen i f.eks. en ny cyklotron.

På denne baggrund foreslås det, at der etableres en regional forsyningsvirksomhed for FDG på Risø der samtidigt kan fungere som forsknings- og udviklingscenter på området. Denne virksomhed kan i samarbejde med Risøs øvrige isotopprogram udgøre et nyt og styrket fagligt miljø. I forventning til

* Se f.eks. oversigtsartiklen i European Journal of Nuclear Medicine **28** (7), p 930-938 (2001)

denne mulighed har Lægemiddelstyrelsen tilbudt at lade sin isotoprelaterede produktions- og distributionsvirksomhed indgå som en mulig andel af et nyt center.

Et nyt center med disse opgaver kan få betydelig faglig styrke og i kraft af PET-kamera situationen finde mange samarbejdspartnere på det medicinske område. Det forventede salg af specielt FDG vil ikke umiddelbart kunne finansiere den kostbare cyklotron og en del af den øvrige infrastruktur. Selvom hovedvægten i nærværende forprojekt er lagt på FDG-forsyning, er det langsigtede perspektiv etableringen af en generelt anvendelig medicinsk isotopfacilitet på Risø, hvor salget af FDG i løbet af nogle år medvirker til finansiering af en bruger- og anvendelsesrettet forskning inden for nuklearmedicin.

6. Konkrete forskningsopgaver

Uanset den vigtige rolle, som FDG har fået som kræftsøgende sporstof, lider det af en alvorlig mangel idet stoffet er meget lidt specifikt. Forhøjet forbrug af glukose er ikke i sig selv tilstrækkelig information. Det kan ofte være svært at skelne betændelsestilstande fra kræft, og det kan være vanskeligt at skelne ondartede svulster i hjernen fra det omgivende normale hjernevæv, der jo også har et særligt højt sukkerstofskifte. Der er gjort fremskridt på disse områder med anvendelse af mærkede aminosyrer, men ofte kun under brug af meget kortlevende ^{11}C , der ikke egner sig til regional distribution og udbredt klinisk brug. Mærkning med ^{18}F eller endnu bedre en anden isotop med flere timers halveringstid ville være et væsentligt fremskridt.

Den stigende forståelse for kortkædede peptidernes biologiske rolle gør det oplagt at søge at anvende disse til PET diagnostik. Der er fundet kliniske anvendelser for sådanne radioaktive peptider til sporing af blandt andet modermærkekræft ved brug af $^{99\text{m}}\text{Tc}$, men bedre resultater må kunne forventes med positronemitterne. Mærkning med enten et overgangsmetal eller ^{124}I vil give bedre tid til både undersøgelse og til opnåelse af den for undersøgelsen optimale fordeling mellem uspecifik og specifik sporstofbinding. Også immunsystemet og det cellulære forsvar udgør oplagte arbejdsområder for fremtidigt mærkningsarbejde.

Endelig åbner de meget specifikke sporstoffer muligheden for radionuklid terapi. Kan der med sporstofferne demonstreres en næsten total koncentration af det radioaktive stof i sygdomsprocessen, er det oplagt at forsøge at tilføje en hård beta-emitter til sporstofmolekylet, i håbet om at strålingen herfra kan destruere de syge celler indefra. Udvikling på dette område kræver yderligere forskning og udvikling på det mikrodosimetriske område, og dette arbejdsfelt ligger i forlængelse af Risøs satsning på den generelle dosimetri.

7. Forsyningsområde og logistik

Fremstilling og distribution af FDG må først og fremmest tage hensyn til den korte fysiske halveringstid (110 minutter) for den radioaktive isotop ^{18}F . Som illustration af dette forhold viser nedenstående tabel hvor stor aktivitetsmængde, der skal produceres for at imødekomme en ønsket patientdosis på 250 MBq som funktion af den tidsmæssige forskel mellem produktion og brug. Dette uundgåelige tidsrum skal benyttes til dispensering, pakning, transport og ikke mindst muliggøre udnyttelse af en given batch til undersøgelse af patienter på samme afdeling og samme kamera.

Tidsforskel Timer	Antal halveringstider	Henfalds- tab i %	Nødvendig overdosering	Nødvendig produktion ved 250 MBq dosis.
1	0,55	46	1,46	365
2	1,09	113	2,13	533
3	1,64	211	3,11	777
4	2,18	354	4,54	1134
5	2,73	562	6,62	1656
6	3,27	866	9,66	2416
7	3,82	1311	14,11	3526
8	4,36	1959	20,59	5147
9	4,91	2905	30,05	7511
10	5,45	4285	43,85	10963

Den korte halveringstid betyder, at distributionen af FDG ikke kan sammenlignes med distribution af øvrige radioaktive lægemidler. På kun 5½ time er der kun 1/8 af den oprindelige aktivitet tilbage. Den normale procedure for international distribution af radioaktive stoffer benytter luftfragt. Reglerne for klarering, ind- og udcheckning og fortoldning betyder, at den samlede transporttid fra producent til bruger under optimale forhold i reglen overskrider de nævnte 5½ time. Den nuværende fremstillingsteknologi tillader ikke, at aktiviteten af en enkelt produktionsbatch gøres væsentligt større. Begrænsningen ligger først og fremmest i cyklotronbestrålingen, hvor targetmaterialets specielle egenskaber ikke tillader væsentlig forøgelse af bestrålingshastigheden. En international leverandør af FDG kan derfor ikke opnå væsentlige driftbesparelser ved stordrift. Den nødvendige investering og udgifterne til opretholdelse af den nødvendige infrastruktur og ekspertise gør det på den anden side urentabelt at anlægge produktionsenheder på hvert enkelt sygehus. Det er disse omstændigheder, der betinger nuværende overvejelser vedrørende etableringen af en centralt placeret forsyningsvirksomhed. Spørgsmålet er herefter, hvor en produktionsenhed mest hensigtsmæssigt kan placeres, og hvor stort et givet forsyningsområde skal være.

Størrelsen af forsyningsområdet er ikke kun bestemt af de opnåelige transporttider, men også af størrelsen af behovet, d.v.s. det totale antal FDG undersøgelser inden for regionen. Et land eller region med lav undersøgelsestæthed vil med fordel kunne betjenes af færre, men store regionale forsyningsenheder. En region med stort FDG-behov vil kunne aftage FDG fra flere, relativt tætliggende forsyningscentre, hvor den samlede produktionskapacitet er vigtigere end transporttiden. På nuværende tidspunkt, hvor PET-FDG teknikken endnu er ny og under udbredelse, og hvor forsyningsmulighederne begrænser udbygning og anvendelse af kameraerne, må den planlagte placering både tage hensyn til det øjeblikkelige behov og en forventet *steady-state* situation.

I opbygningssituationen vil transporttider op til 6 timer være acceptable, fordi produktionskapaciteten vil overstige behovet og fordi produktionsudgiften pr. ekstra produceret enhed er lille i forhold til investeringen. I *steady-state* situationen vil hensynet til anvendelsestidspunkt og den samlede opnåelige produktionsmængde bestemme den mest hensigtsmæssige placering. Næsten alle sygehuse vil ønske FDG med henblik på indgift på alle hverdage i tidsrummet mellem klokken 8.00 og 13.00 for at få undersøgelsesprogrammet til at passe med normal arbejdstid for undersøgelsesafdelingens personale. Dette vil belaste produktionskapaciteten maksimalt for FDG til udlevering omkring klokken 7.00. Fjernere liggende kunder vil med fordel kunne forsynes med "overskudskapacitet" midt på natten og tidligt på morgenen. Dette argument er holdbart så længe de faste omkostninger ved forsyningsvirksomheden er store i forhold til lønudgiften for personale med forskudt arbejdstid.

I henhold til dette scenarium vil et rimeligt nærområde udgøres af kunder, der kan nå inden for en transporttid på maksimalt 2 timer. Fjernområdets begrænsning er dels knyttet til behovet og dels til transportomkostningerne, men skønnes at være omkring 5 timers transporttid.

Givet de nugældende og de forventede fremtidige regler for transport af radioaktive stoffer[&] vil selv store aktivitetsmængder FDG (10-20 GBq, svarende til en fuld produktionsbatch) kunne transporteres som en såkaldt "type A" pakke ved almindelig vejtransport (normal person- eller varevogn, der stilles dog særlige krav til bilens mærkning og chaufførens uddannelse). Transport med jernbane og rutefly er formelt muligt, men både flyselskaberne og myndighederne stiller særlige krav til klarering og afvikling af transporterne, der betyder at det normalt er uhensigtsmæssigt at benytte fly eller bane ved transport af FDG. Hvis produktionen skal suppleres med stoffer med lidt længere halveringstid (f.eks. ¹²⁴I eller ⁶⁴Cu mærkede lægemidler) vil Risøs nærhed til både Tune og Kastrup lufthavn vise sig fordelagtig.

Udbygningen af PET undersøgelseskapaciteten finder også sted i det vestlige Danmark. PET centeret på Århus Kommunehospital er primært rettet mod forskningsformål, og det er i øjeblikket ikke klart, i hvilket omfang FDG herfra kan forsyne de jyske brugere. Risøs nærhed på Tune lufthavn betyder, at der fra Risø kan tilbydes en overordnet, national løsning, der vil kunne forsyne også de fjernereliggende brugere med FDG. Taxafly fra Tune koster af størrelsesordenen 5.000 til 8.000 kroner til henholdsvis Esbjerg, Århus og Ålborg. Herfra kan forsendelserne på normal vis sendes med bil, uden at den samlede transporttid overstiger 2-3 timer. Transportomkostningerne ved denne løsning er stadig små sammenlignet med udgifterne til etablering, drift og afskrivning af endnu et regionalt forsyningscenter i det vestlige Danmark.

I nedenstående analyse af afsætningsmuligheder er der dog kun regnet med almindelig vejtransport. Transport til "fjernområdet" (Fyn, Sydjylland og Sydsverige) kan ske over Storebælt- og Øresundsbroerne.[#]

Med udgangspunkt i en placering på Risø vil samtlige sjællandske sygehuse kunne nås på under 1 time. Fyn og Sydsverige på under 2 timer. Dette medfører, at stoffet normalt vil være tilgængeligt på brugerafdelingen kun ca. 1 halveringstid efter afsluttet kemisk syntese. Der kan herved opnås særlig effektiv forsyning, hvor minimum 10000 - 40000 MBq vil kunne leveres pr. produktion. En patientdosis, der er tilstrækkelig til en undersøgelse er med det nuværende kameraudstyr ca. 150-400 MBq. Varigheden af den enkelte undersøgelse er godt 1 time. Ved forsyning af hospitalsafdelingerne med en enkelt batch pr. dag vil en væsentlig del af den leverede aktivitet gå tabt ved henfald i den undersøgelsestid der medgår for dagens første patienter. Det vil normalt ikke være hensigtsmæssigt at undersøge mere end 4 patienter på samme kamera med samme batch FDG. Med et sådant tidsskema vil der skulle leveres 10-12 gange den dosis der kræves til den enkelte undersøgelse. En transport af FDG vil normalt være billigere end prisen for en enkelt patientdosis, og det kan derfor være hensigtsmæssigt at producere og distribuere FDG flere gange i løbet af en dag.

[&] Et udkast til nyt transportcirkulære udarbejdet af Statens Institut for Strålehygiejne var i juli og august 2001 til høring hos de berørte myndigheder.

[#] Transport af farligt gods, herunder radioaktive stoffer, gennem tunnelen der udgør en del af Øresundsforbindelsen, er normalt forbudt i tidsrummet mellem 06.00 og 24.00. Der er dog ansøgt og opnået dispensation for denne bestemmelse for så vidt angår transport af FDG til klinisk brug.

Som minimalt forsyningsområde kan der i transportmæssig henseende sammenfattende regnes med Sjælland, Fyn og Lund-Malmø området. Et udvidet forsyningsområde dækker stort set hele Danmark, Sydsverige op til Göteborg og (afhængig af særlige godkendelsesmæssige forhold) området omkring Flensborg.

8. Nuværende og fremtidigt FDG behov inden for forsyningsområdet

Der er inden for de sidste to år gjort forskellige forsøg på at vurdere det nuværende og fremtidige FDG-behov. PET-MTV rapporten (jf. fodnote side 8) anslår ”med et konservativt skøn” det samlede danske FDG behov til 11.000-12.000 doser i år 2004. Af disse doser kan omkring halvdelen forventes brugt inden for regionen (Sjælland), altså mindst 6.000 doser pr. år. Rigshospitalet har i en FDG-forsynings udredning^ζ fra februar 2000 anslået det samlede øjeblikkelige behov i Danmark til mindst 8.000 doser pr. år, og vurderet regionens behov til at være mindst 6.000 doser. På basis af en statusartikel i Ugeskrift for Læger^δ har overlæge Lars Friberg på Bispebjerg hospital vurderet det samlede danske behov i en fuldt kamera-udbygget situation til 27.000 årlige doser.

Alle disse skøn er behæftet med usikkerhed, først og fremmest fordi der til stadighed i den internationale litteratur rapporteres om nye anvendelsesmuligheder for FDG-PET skanning. En anden mulighed for vurdering af behovet er at tage udgangspunkt i den installerede og planlagte undersøgelseskapacitet. Antallet af kameraer er opgjort i PET-MTV rapporten. I bilag 1 er disse oplysninger forsøgt opdateret på grundlag af august 2001 viden, dels af Mikael Jensen udbygget med et skøn over det forventede antal nødvendige doser på hvert enkelt forbrugssted.

Som det fremgår af bilag 1 er den officielle vurdering af PET-FDG udbygningen behæftet med betydelig usikkerhed. Blandt ovenstående sygehuse er PET-gammakamera udbygningen på sygehusene i Herlev, Gentofte, Glostrup, Hillerød og på Bispebjerg regnet som sikre. Alene på grundlag af størrelsen og betydningen som strålebehandlingscentrum er en udbygning i Odense forventelig, men det vides ikke om og i givet fald hvornår dette vil ske. Et ”naturligt” forsyningsområde for en forsyningsvirksomhed på Risø omfattende de ovenfor omtalte 5 sygehuse på Sjælland vil som minimum kræve 3000 doser årligt (fra og med 2003). Hvis sygehusene kan regne med en sikker forsyning fremover, vil udbygningen med kameraer formodentlig forsætte, og et langsigtet behov på mere end 5000 årlige doser opstå.

Situationen i Sydsverige og specielt Malmø-Lund regionen er endnu uafklaret. Lund har både kameraer og egen FDG produktion, der imidlertid bygger på en lille elektrostatisk accelerator med begrænset tilgængelighed og produktionskapacitet. Lund planlægger at opstille en 15 år gammel cyklotron som begyndelsen til et egentligt PET-center, men både investering og udbygningstakt er uafklaret. Malmø og Lund konkurrerer på nuværende tidspunkt om rollen som PET centrum for Skåne-Blekinge regionen. Ingen af de to byer skønnes dog at kunne etablere en større produktion de første 3 år, og der forventes derfor afsætningsmulighed på mellem 300 og 1000 doser årligt. Göteborg har undersøgelses-kapacitet og har ved flere lejligheder ønsket at købe FDG i Danmark, men kapacitet og transport har hidtil været prohibitiv for forsyning med mere end enkelte doser.

^ζ ”Etablering af regional produktionsenhed for Fluor-18-deoxyglukose, Forslag udarbejdet februar 2000, PET og cyklotron enheden, Rigshospitalet.”

^δ ”PET skanning i Danmark, status og perspektiver” Ugeskrift for læger (Nr.10, 5.marts 2001).

9. Konkurrence og samarbejde omkring FDG produktion

Den nuværende situation er, som det er fremgået, præget af en betydelig usikkerhed omkring udbygningstakten. Dette skyldes først og fremmest den store investering og den meget komplekse infrastruktur, der er nødvendig for en rutinemæssig produktion. Et betydeligt element af "catch-22" gør sig gældende. Mange sygehuse afventer udviklingen på forsyningsområdet, inden de tør investere i kameraer og undersøgelseskapacitet. Den kommercielle udbygning afventer endnu et sikkert marked af tilstrækkelig størrelse (for en international operatør mindst 8.000-10.000 sikre doser pr. år).

PET-MTV rapporten opererer med to scenarier for udbygningen i Danmark, kaldet henholdsvis det "centrale" og det "decentrale". Hermed sigtes primært til koncentration af undersøgelseskapaciteten og den lægelige ekspertise til PET-skanningen. Uanset valget af scenarium vil FDG behovet i regionen formodentlig være det samme.

Opbygning af PET kapacitet ved sygehusene er flere steder i regionen (Rigshospitalet, Herlev, Lund) forbundet med betydelige forskningsmæssige ambitioner. Af denne grund kan bl.a. Herlev ønske sig en egen cyklotron for at få mulighed for at udnytte de meget kortlivede sporstoffer ^{15}O , ^{11}C og ^{13}N til forskningsformål. Der er imidlertid begrænsede økonomiske og personalemæssige ressourcer til denne type forskning, og en koncentration af forskningen med de meget kortlivede sporstoffer på de "etablerede" PET centre kan være hensigtsmæssig. Anvendelsen af gammakameraer til undersøgelserne begrænser de dynamiske muligheder i tællehastighed og billedoptagelse, og en sikker forskningsmæssig rolle for de meget kortlivede isotoper med gammakamera PET er endnu ikke vist. Derimod er gammakamerateknologien velegnet til undersøgelser med nye sporstoffer med lidt længere levetid på grund af disse kameraers store følsomhed.

En oversigt over de nuværende konkurrencemomenter og samarbejds muligheder kan gives i følgende skemaform:

Virksomhed	Konkurrence	Samarbejde
Rigshospitalet	Ønsker forsat "rentabel" FDG produktion, først og fremmest til egne undersøgelser. Overvejer midlertidig produktionsøgning for FDG til at dække øjeblikkelige mangel.	Behov for FDG til dækning af "forskningsdage" og som backup ved service og nedbrud.
Herlev Københavns Amt	Forhandler med international operatør om kommerciel produktionsenhed. Vil muligvis vige fra dette ved sikker udsigt til leverancer fra anden leverandør.	Kan ønske at foretage forskning med andre sporstoffer end FDG, uden at dette kræver stærkt udvidet personale og laboratoriekapacitet. Potentiel kunde.
Århus	Kan eventuelt ønske at finansiere en lokal udbygning af PET-forskningen med salg af FDG til det jyske område	Samarbejde omkring forskning og eventuelt back-up for FDG forsyningen.
Lund	Kan eventuelt overtage dele af det sydsvenske marked, dog tidligst 2004	Stærkt ønske om forskningsmæssigt samarbejde på det radiokemiske område.
Kommerciel, international operatør	Kan fjerne markedsunderlaget for en Risø baseret FDG produktion. Vil næppe blive etableret hvis væsentlige dele af FDG behovet allerede er dækket.	

10. Den nødvendige infrastruktur for fremstilling af FDG

Fremstilling af FDG og andre sporstoffer til brug med PET kamera-teknologi er dels at betragte som lægemiddelfremstilling, dels dækket af reglerne for håndtering af åbne radioaktive kilder. En produktion skal derfor godkendes i henhold til Lægemiddellovens paragraf 8 og i henhold til bekendtgørelse om anvendelse af åbne radioaktive kilder på sygehuse, laboratorier m.v. Fremstillingen skal ske i overensstemmelse med cirkulæret om god fremstillingspraksis (GMP - cirkulæret), der bl.a. stiller særlige krav til lokalernes indretning, renhed og overvågning. De fælles europæiske krav til rentrumsbetingelser er blevet væsentligt skærpet i 1997, og disse krav vil blive lagt til grund ved godkendelse af alle nye produktionsfaciliteter i Danmark. Endelig skal produkterne, heriblandt FDG, opnå den nødvendige godkendelse (markedsføringstilladelse) hos Lægemiddelstyrelsen. Væsentlige krav til produkterne og disses fremstilling er stillet i den Europæiske Farmakopé.

Fremstilling af FDG i større målestok i fuld overensstemmelse med alle gældende regler kræver betydelig forberedelse på det bygningsmæssige område og en væsentlig indsats i den radiofarmaceutiske og organisatoriske infrastruktur. En væsentlig styrke ved det foreslåede Risø-projekt er netop muligheden for at kunne placere FDG-produktionen i rammer, der opfylder alle disse krav.

Produktionen omfatter

1. Fremstilling / kernesyntese af den radioaktive isotop ^{18}F ("Bestråling")
2. Kemisk syntese af FDG ("Mærkning")
3. Kvalitetskontrol
4. Dispensering, pakning og transport.

Der findes flere metoder til fremstilling af den radioaktive isotop ^{18}F . En regional eller national forsyningsvirksomhed vil kræve så store mængder aktivitet, at der i praksis kun er en tilgængelig metode, nemlig bestråling af ilt-18 beriget vand med 16 MeV protoner fra en cyklotron.

Cyklotronen er en særlig effektiv, kompakt partikel-accelerator, der benyttes overalt i verden til isotopfremstilling. En cyklotron af den angivne størrelse skal placeres i særligt afskærmede lokaler, forsynes med elektricitet og kølevand (samlet effektbehov under drift ca. 50 kW). Produktionskapaciteten fra cyklotronen vil umiddelbart være 40-80 GBq pr. time med mulighed for udbygning til 150 GBq pr. time ved anvendelse af flere targets. Der findes flere, kommercielt tilgængelige, nøglefærdige cyklotroner, der vil kunne løse produktionsopgaven. Listepriisen for sådant cyklotronudstyr er for øjeblikket ca. 12 mio. kr. Flere konkurrerende firmaer på cyklotronområdet (IBA, GE og CTI) tilbyder anvendelige maskiner.

Dimensionering af cyklotron

Til fremstilling af ^{18}F til FDG er en 16-18 MeV proton-cyklotron tilstrækkelig. Der vindes ikke med den nuværende targetteknologi væsentligt udbytte ved at gå op i energi over 18 MeV.

Den samme maskine vil effektivt kunne udnyttes til fremstilling af en række andre positron emitterende isotoper, først og fremmest sådanne, der kan nå gennem (p,n) processer. På listen over opnåelige og potentielt brugbare isotoper er:

- | | |
|--|--------------------|
| • ^{48}V | • ^{62}Zn |
| • ^{51}Mn , ^{52}Mn , ^{54}Mn | • ^{72}As |
| • ^{57}Co , ^{56}Co | • ^{77}Br |
| • ^{61}Cu , ^{64}Cu | • ^{124}I |

Isotoper, der kræver anvendelse af (p,2n) reaktioner vil normalt kræve mere end 16 MeV for effektiv udnyttelse. En række kommercielt set interessante isotoper (^{67}Ga , ^{123}I , ^{81}Rb , ^{111}In , ^{201}Tl) kræver proton-energi omkring 30 MeV. Udgiften til en 30 MeV cyklotron er af størrelsesordenen 22 millioner kroner. En effektiv udnyttelse af en sådan kapacitet vil kræve mere plads til isotoplaboratorier og afskærmning.

En interessant og voksende anvendelse af ^{211}At til radionuklid-terapi har i de senere år øget interessen for cyklotroner, der kan accelerere alfapartikler, idet denne isotop kun kan nås gennem bestråling af bismuth med alfapartikler. Flere andre isotoper kan med fordel produceres med alfapartikler (^{28}Mg , ^{124}I). Der findes kun få cyklotroner i verden, der kan producere større aktivitetsmængder ved hjælp af alfapartikelbestråling, og det kan ikke udelukkes, at der findes en økonomisk niche for anskaffelse af en cyklotron med mulighed for alfapartikelbestråling. Merudgiften for denne mulighed kendes endnu ikke.

Anskaffelsen af en cyklotron større end "basis"-modellen på 16-18 MeV kan dog ikke anses som nødvendig hverken for FDG projektet eller for de umiddelbart påtænkte forskningsopgaver. En større cyklotron bør i givet fald snarere ses som et værktøj til støtte for en mere teknisk, forskningsmæssig og ikke-medicinsk anvendelse af radioaktive isotoper. Det skal nævnes at cyklotroner med energi fra 30 MeV og opefter kan benyttes til frembringelse af hurtige neutroner og dermed i et vist omfang åbne for muligheden for nye forskningsprogrammer, der udnytter hurtige neutroner. Den opnåelige flux af termiske neutroner er normalt ikke tilstrækkelig til isotopproduktion, til neutronaktiveringsanalyse eller til neutronsprednings-analyser.

Sammenfattende kan det siges, at nærværende, medicinsk rettede isotopprogram kun behøver en standard cyklotron med 16 eller 18 MeV protoner. Anskaffelse og installation af en større maskine må i givet fald begrundes og finansieres gennem andre kilder.

Kemisk syntese

Den kemiske syntese påbegyndes efter endt cyklotronbestråling, der normalt varer 60 minutter. Den kemiske syntese indebærer en nukleofil substitution af ^{18}F (der er fremstillet i fluoridform). Substitutionen udføres på et særligt precursorstof, der er kommercielt tilgængeligt. Den kemiske syntese varer ca. 30 minutter og udføres med fordel i særlige synteseautomater. På grund af det høje aktivitetsniveau er det af strålehygiejniske årsager ikke muligt at foretage en rutinemæssig syntese ved manuelle operationer. Synteseautomaten skal placeres i blyafskærmet sterilbænk, eventuelt en hot-celle. Det radiokemiske udbytte af syntesen er normalt større end 50% iberegnet hensyntagen til radioaktivt henfald under syntesen. Med den ovenfor skitserede cyklotronkapacitet vil der således kunne produceres 20-40 GBq pr. time. Denne kapacitet kan fordobles ved anvendelse af yderligere et target og eventuelt endnu en kemisk syntese-enhed.

Klargøring, dispensering, færdiggørelse og kontrol

Da FDG skal benyttes som injektionsvæske, og dermed er et lægemiddel, stilles der særlige krav til produktionsudstyr, råvarer, produktionslokaler og håndteringen af syntesen. Synteseudstyr vil kunne anskaffes for ca. 350.000 kr pr. automat. Til en begyndelse (én produktionsbatch pr. dag, 3000-5000 doser pr. år) vil én synteseautomat være tilstrækkelig. Ved fuldt udbygget kapacitet for cyklotronen vil 2 automater være nødvendige. Den nødvendige blyafskærmning etableres for yderligere ca. 100.000 kr. pr. automat.

Hele fremstillingsprocessen vil kræve særlige produktionslokaler. God fremstillingsskik for lægemidler medfører at disse operationer skal udføres aseptisk og under rent-rumsbetingelser.

Etablering af egentlige “rent-rums” områder er kostbart, ligesom opbygnings- og valideringsfasen normalt er langvarig.

Dispensering, færdigholdelse, transport og pakning

Det færdige radioaktive lægemiddel er sterilt og dispenseres normalt i 10 ml. hætteglas, indeholdende tilstrækkeligt med FDG til flere patientundersøgelser. Disse hætteglas pakkes i blybeholdere, der atter forsegles i normale Type A isotoptransportbeholdere. Dispensering og pakning må nødvendigvis foregå hurtigt og delvist automatisk/fjernbetjent, dels af strålehygiejniske hensyn, dels for at begrænse det radioaktive henfald – og dermed tab af produkt – i den tid der medgår fra afsluttet kemisk syntese til påbegyndt transport. Ved en centralt placeret forsyningsvirksomhed vil det være hensigtsmæssigt at udføre kvalitetskontrol-operationerne samtidig med transport, således at stoffet først frigives til brug via telefax direkte til brugerafdelingen, men inden transporten når frem. Kvalitetskontrolprocedurerne omfatter normalt højtryksvæsekromatografi (HPLC), tyndtlagskromatografi og gaskromatografi samt pH-måling. Med visse mellemrum udføres der yderligere analyser på lægemidlet for at sikre at stoffet til stadighed opfylder specifikationerne for lægemiddellovens krav til sikre og effektive lægemidler. De analytiske procedurer kan gennemføres på ca. 0,5 time. Det nødvendige analyseudstyr kan anskaffes for mellem 200.000 og 400.000 kroner. En væsentlig del af dette analyse udstyr vil samtidigt kunne anvendes til analyse af andre, mere eksperimentelle sporstoffer.

11. Specifikation af arealbehov og særlige bygningsmæssige krav

Delprojekt 1, etablering af en FDG forsyning baseret på 16-18 MeV cyklotron

- 1.1. Cyklotronbunker. Indvendige mål 4x4 meter, afskærmning mod omgivelser 1,8 meter beton, evt. nedgravet i tilslutning til eksisterende bygning. Skal udføres med enten beton-skydedør eller labyrint.
- 1.2. Cyklotron teknik rum og køling. 10 kvadratmeter. Elforsyning ca. 50 kW. Kølekapacitet ca. 50kW.
- 1.3. Target-teknik, reservedele og cyklotronvedligehold 12 kvadratmeter.
- 1.4. Depot / standplads for cirka 10 trykflasker.
- 1.5. Radiokemilaboratorium til FDG syntese og dispensering. 36 kvadratmeter. Eventuelt opdelt i synteseafsnit og dispenseringsafsnit. Skal etableres som et klasse B isotoplaboratorium og som rent-rum, der opfylder betingelserne for sterilproduktion klasse A i arbejdsplads og klasse B i rum. Rummet skal udstyres med hotceller, dispenseringsautomat og sterilbænk.
- 1.6. Sluse for adgang til radiokemilaboratorium. Omklædning, dekontaminering, tøjdepot. 10 kvadratmeter.
- 1.7. Sluse for materiel 4 kvadratmeter.
- 1.8. Lagerrum for sterile utensilier og råvarer. 10 kvadratmeter.
- 1.9. Kvalitetskontrollaboratorium 20 kvadratmeter.
- 1.10. Vask, autoklivering og klargøring af transportbeholdere. 15 kvadratmeter
- 1.11. Pakning og afsendelse 15 kvadratmeter, i tilslutning til parkeringsplads.
- 1.12. Lagerplads for pakkematerialer 15 kvadratmeter.
- 1.13. Kontor og kontrolrum. Dokumentation og administration 15 kvadratmeter.

Delprojekt 2, forskning, udvikling og produktion af cyklotronbaserede radioaktive lægemidler

Under forudsætning af de under delprojekt 1 etablerede lokaler kræves yderligere:

- 2.1 Generelt radiokemilaboratorium med 2 til 3 arbejdspladser. Isotoplaboratorium klasse B, rentrumskrav som under 1.5. 30 kvadratmeter.
- 2.2 Radiofarmaci med plads til 2 arbejdspladser 12 kvadratmeter.
- 2.3 Udvidet kvalitetskontrollaboratorium (1.9) nu cirka 30 kvadratmeter.
- 2.4 "Kold kemi", fremstilling af solventer, råvarer og intermediærprodukter. 20 kvadratmeter.
- 2.5 Kontor og arbejdsrum 2 x 12 kvadratmeter.

Delprojekt 3, Lægemiddelstyrelsens fremstilling og distributionsvirksomhed

Distributionsvirksomheden:

- 3.1 Tre kontorer: 1 til ordremodtagning m.m., 1 til fakturering m.m., og et til lederen af distributionen.

Lægemiddelstyrelsens produktion af magistrelt fremstillede lægemidler:

- 3.2 Det skønnes, at en fremtidig produktion af magistrelle lægemidler vil kunne finde sted i produktionslokaler (klasse B) i størrelsesordenen 50 kvadratmeter, og forsynet med mindst 2 LDF-bænke (klasse A) og eventuelt en steril handskeboks. Adgang gennem en dobbeltsluse på ca. 10 kvadratmeter samt en dobbelt materialesluse på ca. 6 kvadratmeter
- 3.3 Rum til sterilisering af utensilier m.m. på ca. 15 kvadratmeter med tilhørende dobbelt personsluse og materialesluse.
- 3.4 Pakkerum på ca. 20 kvadratmeter og lagerrum til emballage (ca. 15 kvadratmeter), fælles med delprojekt 1 formodentlig med væsentlig arealreduktion.
- 3.5 Lagerplads til opbevaring af stamopløsninger, lagerholdte lægemidler, råvarer m.m. på ca. 40 kvadratmeter.
- 3.6 Kvalitetskontrol fase 3. Kontrollen af lægemidlerne skønnes at kunne finde sted i passende udstyrede laboratorier af størrelsesordenen 100 kvadratmeter. Der skal træffes forholdsregler til at sikre, at måling af lav aktivitet kan ske uforstyrret, f. eks. ved at placere laboratoriet passende geografisk adskilt og/eller afskærmet fra produktionslaboratorierne.
- 3.7 Hertil kommer kontorplads, i alt ca. 4 kontorer.

Fornyelsen af produktionslokalerne på Risø skal tage højde for en eventuel produktionsudvidelse. Arten af en sådan produktionsudvidelse vil influere på produktionslokalernes indretning (præparativ HPLC, ioderinger, præparativ centrifugering o.s.v.). Afskærmningernes art og størrelse skal overvejes meget nøje, så de kan opfylde kravet om, at man til stadighed kan sikre en høj lægemiddelkvalitet.

12. Den bygningsmæssige løsning

På baggrund af de ovenstående arealspecifikationer er der gennem forprojektet beskrevet en samlet bygningsmæssig løsning, der omfatter alle tre delprojekter, og som forsat kan rumme de nuværende isotop-aktiviteter på Risø.

Efter en gennemgang af mulighederne for fælles udnyttelse af udstyr, lokaler og infrastruktur, synes det muligt at etablere isotopcentret inden for rammerne af den nuværende bygning 202 (bilag 5). Løsningen kræver dels en gennemgribende renovering af bygning 202, dels en mindre kontor-tilbygning. De samlede bygningsrelaterede udgifter er opgjort til 16,6 mio. kr. Denne udgift er forsøgt fordelt på de enkelte delprojekter i forhold til arealkrav og tyngden af de bygningsmæssige krav. Denne fordeling, der er benyttet i investeringsplanen i bilag 2, andrager 8,4 mio. for FDG-produktionen, 6,2 mio. for udflytning af lægemiddelstyrelsens aktiviteter. Den resterende udgift på 2 mio. vedrører etablering af nye kontorlokaler m.m. som erstatning for lokaler i bygning 202. I denne fordelingsnøgle er det medregnet at delprojekt 1 og 3 bidrager med hver 1 mio. kr. til den ombygning af de eksisterende isotoplaboratorium lokaler, der er nødvendig for at bringe disse op til en standard, så de dels kan benyttes til forskning og udvikling og dels til de nuværende isotopproduktionsopgaver.

13. Lægemiddelstyrelsens produktion m.m. ved en placering på Risø

Distributionsvirksomheden (Isotop-Apoteket, IA).

IA omsætter for ca. 8 mio. kr. om året. Heraf er de ca. 1,5 mio. omsætningen fra den magistrelle produktion i Lægemiddelstyrelsen.

IA er "tvangsleverandør" af alle ikke-registrerede lægemidler og af de magistrelt fremstillede lægemidler. Imidlertid er langt over halvdelen af den ikke-magistrelle del af omsætningen hidrørende fra registrerede lægemidler (både regnet i enheder og i kroner). Baggrunden for kundernes ønske om at anvende IA som leverandør ligger i flere forhold. Der opnås rabat på transportomkostningerne ved samkøb af flere forskellige lægemidler, nogle lægemidler kan holdes på lager, IA har en høj informationsprofil og logistikerfaring, og endelig spiller det selvfølgelig en rolle, at IA kan levere alle lægemidler.

IA er en selvstændig afdeling i Lægemiddelstyrelsen, og det er forudsat, at IA er udgiftsneutral. Denne balance er opnået med den nuværende placering og omsætning, efter at der er betalt løn, drift m.v. (tilsammen ca. 1,2 mio.). Agenturet er bemanded med 1 AC-årsværk og ca. 1,8 TAP-årsværk. Denne bemanning har stået sin prøve gennem mere end 3 år.

Lægemiddelstyrelsens produktion af magistrelt fremstillede lægemidler

Der produceres magistrelt fremstillede lægemidler for ca. 1,5 mio. kroner om året. Produktionen fordeler sig for tiden mellem

- a. Natriumiodid (^{131}I) oral opløsning til behandling af godartede thyreoidea-sygdomme, ca. 500 enheder om året (gennemsnitligt ca. 500 MBq /enhed). Antallet i denne gruppe er svagt faldende.
- b. Forskellige diagnostiske lægemidler, fremstillet ved fortynding af hjemkøbte stamopløsninger til passende (brugsvenlige) former. Eksempler herpå er ^{125}I humanalbumin-injektionsvæske, Chrom (^{51}Cr)-EDTA-injektionsvæske, og Natrium-chromat (^{51}Cr)-steril opløsning. Antallet i denne gruppe er ca. 300 enheder om året.
- c. Såkaldte specialfremstillinger, som enten er lægemidler fremstillet ud fra hjemkøbte radiokemikalier, eller egentlige synteser, oftest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mærkede specielle lægemidler. Antallet i denne gruppe er ca. 350 enheder om året. Der foretages ikke synteser af ioderede lægemidler, og laboratoriet har kun ringe erfaring med præparativ HPLC.

Produktionen optager for tiden ca. 1 AC-årsværk og ca. 2 TAP-årsværk (incl. ca. 0,15 TAP-årsværk til pakning m.m.) Hertil kommer kvalitetskontrol af produktionen, der optager ca. 1 AC-årsværk og 0,5 TAP-årsværk¹. Det samlede antal årsværk skal fordeles således, at reglerne om GMP/GRP til stadighed kan overholdes. Kvalitetskontrollen foregår forskellige steder i analyselaboratoriet, der i alt omfatter ca. 90 kvadratmeter. Der udføres ID-kontrol på radioaktive lægemidler og ikke-radioaktive kontrollerede råvarer. Kontrollen af radioaktive færdigvarer omfatter måling af totalaktivitet og radioaktiv koncentration (gammatæller, betatæller, ionisationskammer), måling af radiokemisk renhed (forskelligt kromatografisk udstyr, herunder HPLC og radioaktivitetsskanner), radionuklidisk renhed (gammaspæktrometer), pH, osmotisk tryk, test for endotoxiner o.s.v. Hertil kommer monitorer m.m. Kontrol af mikrobiologisk kvalitet på råvarer og fortyndingsvæsker, mikrobiologisk proceskontrol samt hygiejnekontrol af produktionslokaler foretages i dag andetsteds i Lægemiddelstyrelsen.

Årsværk til kontrol og vedligehold af produktionslokaler, ventilationssystem samt apparatur og udstyr er ikke eksplicit medregnet i ovenstående, men opgaverne forventes at blive dækket inden for rammerne af det totale isotop-center og er således ikke særskilt budgetteret, jævnfør nedenstående afsnit om synergi mellem delprojekterne.

Synergi mellem de forskellige delprojekter

Det er ved udarbejdelsen af nærværende forprojekt blevet klart, at en samlet etablering af alle tre delprojekter medfører en betydelig synergi, der både styrker det samlede projekt i såvel produktion som forskning, men som også rummer muligheden for væsentlige besparelser i anlæg, apparatur anskaffelse og i driftsfasen. Denne synergi omfatter følgende områder:

- Fælles lokaler, sluser og udstyr til rentrumsarbejde.
- Fælles infrastruktur og udstyr til sikker håndtering af radioaktive isotoper.
- Fælles udstyr til analyser og kvalitetskontrol.
- Fælles indkøb, råvarelager, paknings og distributionssystem.
- Fælles personale.
- Fælles ordremodtagelse.
- Radiokemisk og radiofarmaceutisk fagligt miljø af tilstrækkelig størrelse til at sikre udvikling, rekruttering og uddannelse.

Det skal understreges at denne synergi ikke alene er identificeret imellem de tre delprojekter, men også mellem de nye aktiviteter og den eksisterende virksomhed inden for Afdelingen for Nuklear Sikkerhedsforskning, primært på isotopforsyningsområdet.

Nedenfor gennemgås de forventede etablerings- og drifts omkostninger i de enkelte delprojekter. En fritstående etablering af et enkelt delprojekt vil være væsentligt dyrere end det nedenfor angivne.

¹ Årsværk afsat til kvalitetskontrol (ved en isoleret løsning) må reelt forventes at være større, da der på nuværende tidspunkt drages fordel af erfaring med analysemetoder fra Radiofarmacis myndighedsopgaver, som bl.a. omfatter kvalitetskontrol af markedsførte radioaktive lægemidler.

14. Drift og personale

Delprojekt 1, FDG produktion

En beregning af driftsomkostningerne ved den rutinemæssige FDG produktion med hertil knyttede personaleudgifter må tage udgangspunkt i den forventede produktionsplan.

En sådan plan bygger på en lang række komplicerede forudsætninger, såsom det samlede antal kunder, disses geografiske placering, hensyn til sygehusenes personale, strålingsbeskyttelse, transportlogistik m.v. Nedenstående produktionsplan er en blandt flere mulige.

Der er regnet med tre daglige, ”typiske” kunder:

- En standard gamma-kamera kunde, med et kamera, 4 patienter pr. dag, der hver får 200 MBq. Hver undersøgelse forudsættes gennemført på halvanden time, og der regnes med en times samlet transporttid. Behovet pr. dag hos en sådan kunde er 3,3 GBq på afsendelsestidspunktet.
- En ”stordrift” kunde der kan aftage 5 doser på hver 400 MBq med en times mellemrum og en times transport. Denne kunde behøver 7,2 GBq
- En ”fjern” kunde med behov for 5 daglige doser på 200 MBq med 1,5 times undersøgelsestid og 2 timers transporttid.

Regnes der med disse tre kunder og et dispenserings-overskud på 10% skal der produceres, dispensereres og kalibreres godt 21 GBq FDG, f.eks. med kalibrerings- og afsendelses-tidspunkt kl. 07.00.

Et typisk produktionsskema som tilfredsstillende ovenstående er:

- Cyklotronstart 04.30
- Bestråling 04.30-6.00 med 20 mikroampere giver typisk 47 GBq EOB.
- Syntese 06.00-06.30 resulterer i cirka 28 GBq
- Udtagning af QC prøver (cirka 500 MBq) og dispensering af produktions-batchen i 3 portioner 06.30 – 07.00, giver i alt cirka 27 GBq til afsendelse.

Med denne ene daglige produktion dækkes cirka 14 daglige undersøgelser svarende til ca 3500 doser pr. år. Der er her regnet med cirka 2,5 uger til service og vedligeholdelse.

Hvis produktionen skal udvides til f.eks. 5000 doser pr. år, kan dette ske gennem afvikling af endnu en bestråling, startende kl. 6.15, syntese 7.15-7.45 og afsendelse 08.30.

Cyklotronen vil stadig være ledig til andre opgaver, til service o.s.v. i hele den normale dagarbejdstid.

Dette produktionsskema, inklusive opsætning af syntese, QC, pakning og efterfølgende oprydning og klargøring til næste dag, kan gennemføres af 3-4 personer. Spidsbelastningen på personalet ligger i det relativt korte tidsrum mellem 6.30 og 8.30. Det er derfor hensigtsmæssigt at forestille sig et personalesamarbejde med de øvrige delprojekter.

Der er i vedlagte bilag 3, ”Forretningsplan” foretaget en beregning af de forventede samlede driftsudgifter ved en sådan produktions-fordeling for perioden 2003 til 2010 under forudsætning af, at afsætningen vokser fra cirka 750 årlige doser i 2003 til 4000 årlige doser i 2010. Denne fremskrivning afspejler et forsigtigt bud på den forventede afsætningsmulighed. Den maksimale produktionskapacitet vil være meget større (mere end 10.000 doser pr. år).

Delprojekt 2, forskning og udvikling

Forskningsperspektivet og mulighederne for at kunne udvikle nye radioaktive lægemidler i samarbejde med brugerne udgør centrale elementer i det nuværende projekt. Det er blevet klart gennem drøftelse af synergien i projektet, at forskningsdelen i høj grad vil kunne udnytte den infrastruktur, som de to øvrige delprojekter fremskaffer. Det forventes, at der inden for rammerne af det budgetterede personale på ca. 15 personer (inklusive nuværende Risø medarbejdere) kan findes tid og kapacitet til en del af forskningsvirksomheden. Det påregnes også, at forskningsdelen efter en gradvis opstart i år 2003 kan skaffe eksterne forskningsmidler i samarbejde med brugerne. Dette gælder både den basale forskning (forskningsråd og fonde) som den projektrelaterede udvikling (og salg) af nye radioaktive lægemidler.

Blandt projektets ambitioner er ønsket om at kunne rekruttere og uddanne ph.d.-studerende og post.doc. stipendiater med henblik på at styrke den samlede nationale kompetence på radiokemi- og radiofarmaciområdet.

Delprojekt 3, overflytning af Lægemiddelstyrelsens agentur for og produktion af radioaktive lægemidler

Budgettet for denne virksomhed er indarbejdet i forretningsplanen i bilag 3.

15. Tidsplan for etablering

Delprojekt 1, FDG produktion

Ved projektets start må en hurtig etablering af den rutinemæssige FDG produktion gives den højeste prioritet. Dette skyldes dels den allerede beskrevne mangelsituation, dels hensynet til den økonomiske belastning fra forrentning og afskrivning af investeringen (i bygninger, cyklotron og andet udstyr ved projektets start).

Den forventede tidsplan fremgår af bilag 4. Hvis beslutning om etablering og investering kan træffes omkring årsskiftet 2001/2002, kan der tilbydes FDG til distribution fra midten af 2003.

Delprojekt 2, Forskning og udvikling

Denne del af projektet må påbegyndes så tidligt, at bygning og indretning af laboratorier kan være afsluttet inden den egentlige, rutinemæssige produktion af FDG indledes. De økonomiske, tidsmæssige og personalemæssige ressourcer til udvikling og produktion af nye præparater kan først forventes, når FDG-produktionen er i rutinemæssig drift.

Laboratorier og udstyr vil herefter være klar til produktion af radioaktive isotoper og radioaktive lægemidler til forsøg (på udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen). Med denne tidshorisont vil der være behov for identifikation og planlægning af de første udviklingsprojekter i anden halvdel af 2002.

Delprojekt 3, overflytning af Lægemiddelstyrelsens produktions- og distributions-virksomhed

Denne del af projektet kan gennemføres senere og uafhængigt af delprojekt 1+2, under forudsætning af, at byggeri og indretning ikke griber ind i FDG-produktions- og kontrolkæden. Den mest hensigtsmæssige udnyttelse af fælles udstyr og fælles lokaler forudsætter dog, at delprojekt 3 gennemføres i tilknytning til eller umiddelbar forlængelse af delprojekt 1+2.

Dette er indarbejdet i bilag 4.

16. Investeringer og finansieringsmuligheder

Etableringen af et medicinsk isotopcenter på Risø kræver samlede investeringer i på godt 30 mio. kroner jvf. nedenstående fordeling af investeringerne på de tre delprojekter. For at gennemføre projektet er der behov for en betydelig finansiering ude fra.

Den eksterne finansiering af investeringerne skal dels sikre centrets etablering, dels medvirke til at holde priserne på FDG doser på et ”not for profit” niveau og dermed medvirke til en hurtig og uhindret udbredelse af PET-scanning på danske hospitaler til gavn for behandlingen af cancer i Danmark.

Hertil kommer, at en ekstern finansiering af investeringerne vil medføre, at der i løbet af få år vil kunne udvikles et forskningsprogram inden for radioaktive lægemidler, der i samarbejde med hospitalerne vil kunne udbygge den samlede forskning i nuklearmedicin til gavn for både patienter og sundhedssektoren.

Investeringerne fordeler sig jvf. bilag 2 som følger:

Delprojekt 1 – FDG-produktion

- Cyklotron 12.000.000,-
- Øvrigt udstyr 1.811.000,-
- Bygningsrenovering 8.400.000,-

Delprojekt 2 - Forskning i radioaktive lægemidler, herunder fortsat drift af eksisterende isotopaktiviteter

- Bygningsrenovering 2.000.000,-
- Øvrigt udstyr 130.000,-

Delprojekt 3 – Overflytning af Lægemiddelstyrelsens agentur for og produktion af radioaktive lægemidler

- Udstyr 1.315.000,-
- Bygningsrenovering 6.200.000,-

De eksterne investeringer forsøges tilvejebragt fra:

- Almennyttige eller private fonde der støtter forskning og udvikling inden for medicin og helbredelse af cancer.
- Andelskunder i form af PET-centre, der ønsker at sikre sig leverancer af FDG- doser på ikke kommercielle vilkår.
- Et økonomisk engangsbidrag til overflytning af Lægemiddelstyrelsens produktions- og distributions virksomhed til Risø. En del af engangsbidraget kan evt. bestå i overflytning af eksisterende udstyr fra Lægemiddelstyrelsen.

Hertil kommer en delfinansiering fra Risøs investeringsmidler på ca. 4 mio. kr. Endvidere dækker Risø underskud i opstarts årene 2002 og 2003 på godt 4 mio.kr. i alt.

17. Afsluttende bemærkninger og anbefalinger

Nærværende forprojekt er Risøs forslag til hvorledes den stigende efterspørgsel efter FDG fra danske PET-centre kan efterkommes samtidig med at der skabes synergi og stordriftsfordele ved sammenlægning med Lægemiddelstyrelsens produktions- og distributionsvirksomhed og der etableres et nyt forskningsprogram inden for nuklearmedicin, der skal gennemføres i samarbejde med hospitalerne.

Forprojektet fremlægges hermed til diskussion blandt interesserede i sundhedssektoren, og Risø deltager gerne i drøftelserne heraf og står til rådighed med uddybende forklaringer.

Det er vort indtryk, at projektet bør realiseres som en samlet regional eller national løsning afhængig af i hvilken udstrækning, der vil blive behov for supplerende produktion af FDG i det jyske område.

En af fordelene ved nærværende projekt er, at nuværende og kommende PET-centre slipper for at etablere isotopproduktion, der er forbundet med både store omkostninger til investeringer og godkendelser og behov for kompetent personale til etablering og drift. Hvad angår det sidste vil den samtidige gennemførelse af de tre delprojekter føre til, at der samlet set bruges færre medarbejdere end ved flere mere decentrale løsninger. Dette argument må også have betydning for en samlet beslutning i en tid med mangel på kvalificeret arbejdskraft inden for det nuklearmedicinske område.

En anden væsentlig fordel ved dette projekt er, at hospitaler og PET-centre kan bruge deres ressourcer på kerneopgaver som patientbehandling, forskning og udvikling af nye metoder.

En tredje fordel er, at man kan forvente en pris på doser, der er fastsat på et "not for profit" niveau, som her er fastlagt til 4.000 kr. pr. stk. i 2003. Prisen er fastsat ud fra dette projekts almennyttige karakter og for at sikre, at en højere pris på FDG ikke i sig selv er hindrende for en hurtig udbredelse af PET. De kommercielle priser, vi er blevet bekendt med i planlægningsprocessen, ligger væsentligt højere, og doser fløjet ind fra Tyskland må forventes at ligge på 6.000 – 10.000 kr. pr. dosis.

Fra nu af og frem mod årsskiftet 2001/2002 vil arbejdsgruppen bag forprojektet gå videre med følgende aktiviteter:

- Offentliggørelse og diskussion af projektet i forhold til andre projekter eller løsningsforslag.
- Drøftelse med de første potentielle kunder med henblik på at sikre en afsætning på mindst 3000 doser i 2005, hvilket er grundlaget for de fremlagte driftsbudgetter.
- Arbejde videre med fremskaffelse af ekstern fondsstøtte eller anden støtte til afholdelse af investeringerne.

Bilag 1: Udbygningsplan for PET

Tabellen er udarbejdet på grundlag af oplysninger indhentet efter rundspørge til kunderne foretaget af Forskningscenter Risø i efteråret 2001. Tabellen er suppleret med oplysninger fra PET-MTV redegørelsen.

Lokalitet	Kamera	Forventet årligt antal doser fra og med 2003	Bemærkninger
Rigshospitalet	3 helkrops PET kameraer	2000-3000	Egen produktionskapacitet.
Århus Universitets-hospital	1 helkrops PET kamera (Århus PET center), 2 PET-gammakameraer (Nuklearmedicinsk afd.)	1000	Forventer anskaffelse af kombineret dedikeret PET/CT-skanner og dedikeret hjerne PET-skanner henholdsvis 2002 og 2003). Århus PET center har egen produktion, rettet mod forskning.
Herlev	2 gammakamera PET	1200	Overvejelser om dedikeret PET kamera, (subsidiært 6-hovedet gammakamera). Overvejer at etablere egen produktion af FDG afhængig af forsyningsituationen.
Bispebjerg	1 gammakamera PET	800	
Viborg	1 gammakamera PET	?	
Esbjerg	1 gammakamera PET Yderligere 1 bestilt	?	
Gentofte	1 gammakamera PET	500	
Glostrup	1 gammakamera PET	500	
Hvidovre	Overvejer (på liste over påtrængende anskaffelser til 2002)	?	
Hillerød	1 gammakamera PET under anskaffelse	300	
Næstved	Overvejer	?	Har udtrykt ønske om forsyning fra Risø.
Ålborg	Overvejer	?	
Odense Universitets-hospital	Overvejer	?	Overvejer etablering af egentligt PET center
Randers	Ingen umiddelbare overvejelser	0	
Køge	Overvejer	?	
Herning	Hybrid-PET modalitet fravalgt ved anskaffelse af gamma-kamera	0	
Holbæk	Overvejer	?	
Vejle	Ingen umiddelbare overvejelser	0	
Holstebro	Ingen umiddelbare overvejelser	0	

Bilag 2. Investeringsplan

Investeringsoversigt 11.oktober 2001	Delprojekt 1 FDG-Produktion	Delprojekt 2 Forskning og udvikling Inkl. ombyg til NUK/RAS	Delprojekt 3 LMS	Kommentarer
Cyklotron	kr 12.000.000			Listepris
Syntese	kr 350.000			Coincidence
Dispensering	kr 400.000			Coincidence
Hotceller	kr 200.000			
HPLC til kvalitetskontrol	kr 350.000	kr 100.000		Delt anskaffelse
Andet QC udstyr	kr 25.000			Vægt,ph-Meter,....
Dosiskalibrator	kr 45.000			
Autoklave	kr 36.000		kr 60.000	Bord-autoklave Century Prestige
Partikelmåler	kr 5.000			
Slitsampler	kr 4.000			
Strålingsmonitorer	kr 15.000			Beta+gamma monitor
Dosimetre	kr 15.000			
Intern transport	kr 30.000			
Blybeholdere	kr 50.000			
Pakkeudstyr	kr 20.000			
PC Udstyr , automatisering	kr 36.000			
Diverse utensilier	kr 200.000			
Software til etiketskrivning			kr 70.000	
Gammaspektrometer (PC-baseret)			kr 75.000	
Ge(Li) detektor				(haves på RISØ)
Betaprøveskifter			kr 240.000	(Skal også anvendes af DD)
Gammaprøveskifter			kr 250.000	
Ekstra detektorer til HPLC			kr 150.000	(gammadetektor bygges selv)
Kromatogramscanner/Imager			kr 290.000	
Opvaskemaskine			kr 150.000	
Hånd- og tøjmonitor	kr 30.000	kr 30.000	kr 30.000	delt mellem delprojekterne
Udstyr i alt	kr 13.811.000	kr 130.000	kr 1.315.000	
Investering bygning og inventar	kr 8.400.000	kr 2.000.000	kr 6.200.000	
Udstyr + bygning i alt	kr 22.211.000	kr 2.130.000	kr 7.515.000	Incl. LDF-bænke og handskeboks
Samlet investering	kr 31.856.000			

Bilag 3. Forretningsplan

FDG produktion

Udgifter	Excl. forsikring og transport		* Overhead defineret som lønagift + husleje						
År	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Bygninger	-8.400.000	0	0	0	0	0	0	0	0
Investering	-13.811.000	0	0	0	0	0	0	0	0
Løn					Fremskriv.	1,03			
AC	1	2	2	2	2	2	2	2	2
TAP	1	3	3	3	3	3	3	3	3
Løn i alt	-780.000	-1.938.000	-1.993.000	-2.056.000	-2.080.600	-2.143.018	-2.207.309	-2.273.528	-2.341.734
Overhead*	-306.000	-1.086.000	-1.117.000	-1.152.000	-1.186.560	-1.222.157	-1.258.822	-1.296.586	-1.335.484
I alt	-1.086.000	-3.024.000	-3.110.000	-3.208.000	-3.267.160	-3.365.175	-3.466.130	-3.570.114	-3.677.217
Drift									
Diverse	-360.000	-800.000	-1.160.000	-1.200.600	-1.242.621	-1.286.113	-1.331.127	-1.377.716	-1.425.936
Udgifter	-23.657.000	-3.824.000	-4.270.000	-4.408.600	-4.509.781	-4.651.288	-4.797.257	-4.947.830	-5.103.154
Akkumu.	-23.657.000	-28.305.430	-33.552.693	-39.100.132	-44.918.210	-51.056.583	-57.529.454	-64.351.603	-71.538.399

Indtægter	Inflation	1,03							
Doser	Pris	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
750	4.000	3.000.000							
2000	4.120		8.240.000						
3000	4.244			12.730.800					
3500	4.371				15.298.178				
4000	4.502					18.008.141			
4000	4.637						18.548.385		
4000	4.776							19.104.837	
4000	4.919								19.677.982

Indtægter	0	3.000.000	8.240.000	12.730.800	15.298.178	18.008.141	18.548.385	19.104.837	19.677.982
Akkumu.	0	3.000.000	11.240.000	23.970.800	39.268.978	57.277.119	75.825.504	94.930.341	114.608.323

Resultat

ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	-23.657.000	-28.305.430	-33.552.693	-39.100.132	-44.918.210	-51.056.583	-57.529.454	-64.351.603	-71.538.399
Indtægter		3.000.000	11.240.000	23.970.800	39.268.978	57.277.119	75.825.504	94.930.341	114.608.323
Total	-23.657.000	-25.305.430	-22.312.693	-15.129.332	-5.649.232	6.220.536	18.296.050	30.578.738	43.069.923

Isotop-Apotek og magistrel produktion

Udgifter	Excl. flytning.	*Overhead defineret som lønafgift + husleje							
År	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Bygninger	0	-6.200.000	0	0	0	0	0	0	0
Investering	0	-1.315.000	0	0	0	0	0	0	0
Løn					Inflation	1,03			
AC	0	2	2	2	2	2	2	2	2
TAP	0	3	3	3	3	3	3	3	3
Løn i alt	0	-1.938.000	-1.993.000	-2.056.000	-2.080.600	-2.143.018	-2.207.309	-2.273.528	-2.341.734
Overhead*	0	-1.086.000	-1.117.000	-1.152.000	-1.186.560	-1.222.157	-1.258.822	-1.296.586	-1.335.484
I alt	0	-3.024.000	-3.110.000	-3.208.000	-3.267.160	-3.365.175	-3.466.130	-3.570.114	-3.677.217
Drift									
Indkøb	0	-6.489.000	-6.683.670	-6.884.180	-7.090.706	-7.303.427	-7.522.529	-7.748.205	-7.980.652
Udgifter	0	-17.028.000	-9.793.670	-10.092.180	-10.357.866	-10.668.601	-10.988.660	-11.318.319	-11.657.869
Akkumu.	0	-17.028.000	-26.821.670	-36.913.850	-47.271.716	-57.940.317	-68.928.977	-80.247.296	-91.905.165

Indtægter	Prisregulering	1,08	Inflation							1,03
AFD	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
IA	0	7.020.000	7.581.600	8.188.128	8.433.772	8.686.785	8.947.389	9.215.810	9.492.285	
LMS	0	1.620.000	1.749.600	1.889.568	2.040.733	2.203.992	2.380.311	2.570.736	2.776.395	
Indtægter	0	8.640.000	9.331.200	10.077.696	10.474.505	10.890.777	11.327.700	11.786.547	12.268.680	
Akkumu.	0	8.640.000	17.971.200	28.048.896	38.523.401	49.414.178	60.741.878	72.528.425	84.797.105	

Resultat	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	0	-17.028.000	-26.821.670	-36.913.850	-47.271.716	-57.940.317	-68.928.977	-80.247.296	-91.905.165
Indtægter	0	8.640.000	17.971.200	28.048.896	38.523.401	49.414.178	60.741.878	72.528.425	84.797.105
Total	0	-8.388.000	-8.850.470	-8.864.954	-8.748.314	-8.526.139	-8.187.098	-7.718.871	-7.108.060

Risøs eksisterende isotopaktiviteter

Udgifter	Inflation	1,03	*Overhead defineret som lønafgift + husleje						
År	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Bygninger	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investering	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Løn					Fremskriv.	1,03			
AC	0	1	1	1	1	1	1	1	1
TAP	0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Løn i alt	0	-969.000	-996.500	-1.028.000	-1.040.300	-1.071.509	-1.103.654	-1.136.764	-1.170.867
Overhead*	0	-543.000	-559.000	-576.000	-593.280	-611.078	-629.411	-648.293	-667.742
I alt	0	-1.512.000	-1.555.500	-1.604.000	-1.633.580	-1.682.587	-1.733.065	-1.785.057	-1.838.609
Drift									
Diverse	0	-700.000	-721.000	-742.630	-764.909	-787.856	-811.492	-835.837	-860.912
Udgifter	0	-2.212.000	-2.276.500	-2.346.630	-2.398.489	-2.470.444	-2.544.557	-2.620.894	-2.699.520
Akkumu.	0	-2.212.000	-4.488.500	-6.835.130	-9.233.619	-11.704.062	-14.248.619	-16.869.513	-19.569.033

Indtægter	Inflation	1,03							
År	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Marked	0	2.210.000	2.276.300	2.344.589	2.414.927	2.487.374	2.561.996	2.638.856	2.718.021
Program	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Indtægter	0	2.210.000	2.276.300	2.344.589	2.414.927	2.487.374	2.561.996	2.638.856	2.718.021
Akkumu.	0	2.210.000	4.486.300	6.830.889	9.245.816	11.733.190	14.295.186	16.934.041	19.652.063

Resultat									
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	0	-2.212.000	-4.488.500	-6.835.130	-9.233.619	-11.704.062	-14.248.619	-16.869.513	-19.569.033
Indtægter	0	2.210.000	4.486.300	6.830.889	9.245.816	11.733.190	14.295.186	16.934.041	19.652.063
Total	0	-2.000	-2.200	-4.241	12.197	29.128	46.567	64.528	83.029

Ny forskning og udvikling i medicinske isotoper

Udgifter	Inflation 1,03		* Overhead defineret som lønafgift + husleje							
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
Bygninger	0	-2.000.000	0	0	0	0	0	0	0	
Investering	0	-130.000	0	0	0	0	0	0	0	
Løn					Fremskriv.	1,03				
AC	0	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
TAP	0	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Post Doc og Ph.D.	0	0,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	
Løn i alt	0	-402.000	-1.844.000	-1.903.000	-1.890.600	-1.922.118	-1.954.582	-1.988.019	-2.022.460	
Overhead*	0	-357.000	-837.000	-863.000	-888.890	-915.557	-943.023	-971.314	-1.000.454	
I alt	0	-759.000	-2.681.000	-2.766.000	-2.779.490	-2.837.675	-2.897.605	-2.959.333	-3.022.913	
Drift										
Diverse	0	-100.000	-500.000	-515.000	-530.450	-546.364	-562.754	-579.637	-597.026	
Udgifter	0	-2.989.000	-3.181.000	-3.281.000	-3.309.940	-3.384.038	-3.460.359	-3.538.970	-3.619.939	
Akkumu.	0	-2.989.000	-6.170.000	-9.451.000	-12.760.940	-16.144.978	-19.605.338	-23.144.308	-26.764.247	

Indtægter	Inflation 1,03									
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
Program	0	1.000.000	1.030.000	1.060.900	1.092.727	1.125.509	1.159.274	1.194.052	1.229.874	
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Indtægter	0	1.000.000	1.030.000	1.060.900	1.092.727	1.125.509	1.159.274	1.194.052	1.229.874	
Akkumu.	0	1.000.000	2.030.000	3.090.900	4.183.627	5.309.136	6.468.410	7.662.462	8.892.336	

Resultat										
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
Udgifter	0	-2.989.000	-6.170.000	-9.451.000	-12.760.940	-16.144.978	-19.605.338	-23.144.308	-26.764.247	
Indtægter	0	1.000.000	2.030.000	3.090.900	4.183.627	5.309.136	6.468.410	7.662.462	8.892.336	
Total	0	-1.989.000	-4.140.000	-6.360.100	-8.577.313	-10.835.842	-13.136.928	-15.481.845	-17.871.911	

Isotopcentret samlet

FDG produktion									
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	-23.657.000	-28.305.430	-33.552.693	-39.100.132	-44.918.210	-51.056.583	-57.529.454	-64.351.603	-71.538.399
Indtægter	0	3.000.000	11.240.000	23.970.800	39.268.978	57.277.119	75.825.504	94.930.341	114.608.323
Total	-23.657.000	-25.305.430	-22.312.693	-15.129.332	-5.649.232	6.220.536	18.296.050	30.578.738	43.069.923

Isotop-Apoteket og magistrel produktion									
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	0	-17.028.000	-26.821.670	-36.913.850	-47.271.716	-57.940.317	-68.928.977	-80.247.296	-91.905.165
Indtægter	0	8.640.000	17.971.200	28.048.896	38.523.401	49.414.178	60.741.878	72.528.425	84.797.105
Total	0	-8.388.000	-8.850.470	-8.864.954	-8.748.314	-8.526.139	-8.187.098	-7.718.871	-7.108.060

Risøs eksisterende isotopaktiviteter									
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	0	-2.212.000	-4.488.500	-6.835.130	-9.233.619	-11.704.062	-14.248.619	-16.869.513	-19.569.033
Indtægter	0	2.210.000	4.486.300	6.830.889	9.245.816	11.733.190	14.295.186	16.934.041	19.652.063
Total	0	-2.000	-2.200	-4.241	12.197	29.128	46.567	64.528	83.029

Ny forskning og udvikling i medicinske isotoper									
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	0	-2.989.000	-6.170.000	-9.451.000	-12.760.940	-16.144.978	-19.605.338	-23.144.308	-26.764.247
Indtægter	0	1.000.000	2.030.000	3.090.900	4.183.627	5.309.136	6.468.410	7.662.462	8.892.336
Total	0	-1.989.000	-4.140.000	-6.360.100	-8.577.313	-10.835.842	-13.136.928	-15.481.845	-17.871.911

TOTAL									
ÅR	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Udgifter	-23.657.000	-50.534.430	-71.032.863	-92.300.112	-114.184.485	-136.845.940	-160.312.388	-184.612.720	-209.776.844
Indtægter	0	14.850.000	35.727.500	61.941.485	91.221.822	123.733.623	157.330.978	192.055.270	227.949.826
Resultat	-23.657.000	-35.684.430	-35.305.363	-30.358.627	-22.962.663	-13.112.317	-2.981.410	7.442.550	18.172.982

Bilag 4. Tidsplan

PROJEKTPLAN	2002												2003					
	JAN	FEB	MAR	APR	MAJ	JUN	JUL	AUG	SEP	OKT	NOV	DEC	JAN	FEB	MAR	APR	MAJ	JUNI
FDG produktion																		
Forprojekt, finansiering og beslutning																		
Detailprojektering af byggeri																		
Udbud, tilbud																		
Kontraktforhandling, cyklotron																		
Licitation byggeri																		
Bygning af betonbunker til cyklotron																		
Ombygning af bygning 202																		
Installation af cyklotron																		
Installation af hot-celler																		
Ansættelse af personale																		
Installation af syntese og QC																		
Validering af analyseudstyr																		
Reg.ansøgning til LMS																		
§ 8 ansøgning, inspektion																		
Isotoplaboratorium, godkendelse																		
Valideringskørsler																		
Opbygning af logistik																		
Første leverance																		
Fuld kapacitet																		DEC
F&U laboratorier																		
Forprojekt, finansiering og beslutning																		
Detailprojektering af byggeri																		
Ombygning af bygning 202																		
Installation af udstyr																		
Installation hot-celler																		
Validering af analyseudstyr																		
Validering af lokaler																		
§ 8 ansøgning, inspektion																		
Isotoplaboratorium, godkendelse																		
Isotop-Apotek og magistrel prod.																		
Forprojekt, finansiering og beslutning																		
Detailprojektering af byggeri																		
Ombygning af bygning 202																		
Installation af udstyr																		
Installation sterilbænke																		
Validering af analyseudstyr																		
Validering og godkendelse af lokaler																		
Overførsel af agentur																		
Påbegyndt magistrel produktion																		AUG SEP

Bilag 5. Bygningsplan

Indretning af bygning 202 og omgivende områder

