



Ontwennen is moeilijk, en nog moeilijker als ontdekt wordt dat het niet lukt.

Creatininebepaling belangrijk bij urinetest op cannabisgebruik

Uniforme rapportage reduceert foute interpretaties

J. Arts, stagiair, Ziekenhuisapotheek Wilhelmina Ziekenhuis Assen (thans: ziekenhuisapotheker in opleiding, Medisch Centrum Alkmaar)

H. Mulder, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Wilhelmina Ziekenhuis Assen

E. van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Ziekenhuisapotheek Medisch Centrum Leeuwarden

C. Wilbers, analist, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth ziekenhuis Tilburg

A.C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth ziekenhuis Tilburg; hoogleraar, disciplinegroep farmaco-epidemiologie en farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht

Cannabisgebruikers proberen nog wel eens het gebruik te maskeren door hun urinemonsters te verdunnen. Door in de monsters tevens het creatininegehalte te meten, kan dit worden ontdekt en gecompenseerd. Op basis van literatuurgegevens en praktijkervaring wordt een voorstel gedaan voor een standaardrapportage.

In veel ziekenhuisapotheken in Nederland wordt de analyse van cannabinoïden in urine uitgevoerd als onderdeel van de screening op *drugs of abuse* (DOA), ten behoeve van onder andere controle van personen die verblijven in penitentiaire inrichtingen, ontwenningsklinieken en centra voor verslavingszorg, in het kader van toxicologisch onderzoek en eventueel als *workplace testing*. Gebruikers van cannabis of andere drugs zijn meestal gebaat bij een negatief testresultaat

vanwege de negatieve consequenties - zoals intrekken van het verlof of niet mogen deelnemen aan een ontwenningsprogramma - die verbonden zijn aan een positieve testuitslag.

Gezien deze consequenties is het belangrijk dat de interpretatie van de uitslagen correct verloopt. Daarbij moet een goede balans gevonden worden tussen de kans op een vals-positieve en de kans op een vals-negatieve uitslag. Bij de meting van cannabis is deze problematiek

niet eenvoudig. Enerzijds varieert de cannabinoïdeconcentratie in urine in grote mate door een grote fysiologische variatie in urineproductie bij een gelijkblijvende uitscheidingsnelheid van cannabis. Anderzijds zijn er voor de gebruiker vele mogelijkheden om de uitslag van de meting te beïnvloeden.

In dit artikel zal worden ingegaan op de praktische problemen bij de interpretatie van de analyseresultaten van cannabinoïden in urine. Hoewel dit artikel met name handelt over de interpretatie van de uitslagen in het kader van niet-klinische patiënten, kan het ook richtinggevend en meningvormend zijn voor de interpretatie van uitslagen voor klinische patiënten, zoals in het geval van toxicologie.

Cannabis en cannabinoïden

De naam cannabis komt van de Latijnse naam van de hennepplant: *Cannabis sativa*. De bekendste cannabisproducten zijn marihuana en hasjiesj. Marihuana is een mengsel van de gedroogde bladeren en bloemtopjes van de *Cannabis sativa*. Hasjiesj is afkomstig van de hars van de plant. De stoffen in cannabisproducten die de hallucinogene en andere biologische effecten veroorzaken, worden cannabinoïden genoemd. Cannabisproducten kunnen worden gerookt en gegeten. Het effect na inhalatie treedt sneller in, maar houdt minder lang aan.

De cannabinoïde delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabiol, THC) wordt gezien als het belangrijkste psychoactieve bestanddeel in cannabisproducten, alhoewel andere cannabinoïden mogelijk ook bijdragen aan de psychologische en fysiologische werkingmechanismen van deze drugs. De acute effecten van THC zijn, naast het gewenste 'high' worden, onder andere verlies van tijdsbesef, problemen met leren, gestoorde motoriek, hersenbeschadiging en depersonalisatie [1, 2].

THC is lipofiel en wordt over het gehele lichaam gedistribueerd. THC wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever naar diverse metabolieten. Beide worden op grote schaal gebonden aan plasma-eiwitten. De excretie in urine bereikt een piek na 6 tot 28 uur en vermindert gedurende een periode van 1 tot 2 weken exponentieel [3]. Bij chronische gebruikers kan echter tot enkele weken na het laatste gebruik de metaboliet 11-nor-delta-9-THC-COOH in urine aangetoond worden [4, 5]. Dit in tegenstelling tot de meeste andere drugs, die meestal niet langer dan 48 uur na gebruik aantoonbaar zijn in urine.

Screening

Cannabinoïden kunnen onder andere worden aangetoond in plasma [6], serum [7], urine [8], zweet [9], speeksel [9] en haar [10]. Het aantonen in urine heeft veel nadelen, zoals de invloed van vochtinname en het tijdstip van afname op de concentratie. Desalniettemin verdient voor DOA-screening urine de voorkeur vanwege met name praktische aspecten: urine is op vrij eenvoudige, niet-invasieve manier te verkrijgen in voldoende hoeveelheden. Bovendien is de concentratie in urine hoger dan in plasma. Er zijn verschillende analysemethoden om cannabinoïden te bepalen. Deze

zijn onder andere de *immunoassay*-screeningmethoden zoals EMIT [8], FPIA [11] en RIA [12] en de bevestigingsmethoden GC/MS [8] en LC/MS [13].

In Nederland wordt bij de screeningtest op cannabis de cannabinoïdeconcentratie in urine gemeten. De Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelanalyse en Toxicologie (KKGT) en de Nederlandse Expertgroep Drugsanalyses alsmede de toonaangevende Amerikaanse SAMSHA-richtlijnen raden aan een afkapwaarde van 50 µg/l aan te houden voor het screeningonderzoek op cannabinoïden. Een waarde van >50 µg/l duidt op de aanwezigheid van cannabinoïden in urine [14]. Gezien de lange verblijftijd van cannabis in het lichaam en dus de mogelijkheid dat na gebruik ervan de uitslagen gedurende meerdere tests positief zijn, is bij de interpretatie van de uitslagen niet alleen de vraag relevant of er cannabis gebruikt is, maar ook of er opnieuw cannabis gebruikt is. Bij een gelijke cannabisconcentratie in het bloed zal de concentratie in urine variëren als gevolg van variabiliteit in de hoeveelheid urine die per dag geproduceerd wordt. Deze mate van verdunning varieert van nature maar kan daarnaast ook moedwillig beïnvloed worden.

Een manier om rekening te houden met de mate van verdunning is het meten van de creatinineconcentratie in urine. ➔

Arts J, Mulder H, Van Roon E, Wilbers C, Egberts ACG. Uniforme rapportage reduceert foute interpretaties. Creatininebepaling belangrijk bij urinetest op cannabisgebruik. *Pharm Weekbl* 2003;138(47):1650-1654.

Keywords

Cannabinoids
Chemistry, analytical
Creatinine
Street drugs

Abstract

Uniform reporting reduces false interpretations. Creatinine measurement important in urine test on cannabis utilization
It is of great importance that results of screening for cannabis in urine are reported in a correct way. This can be realised by measuring the creatinine concentration in urine. Cannabinoid concentrations can then be normalised by dividing the cannabinoid concentration by the creatinine concentration. Normalising the cannabinoid concentration reduces the variability caused by (intentional) dilution. Based on publications and practical experience a uniform way of reporting is suggested.

Correspondentie kan worden gericht aan J. Arts, Medisch Centrum Alkmaar, Apotheek, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar, e-mail j.arts@mca.nl.

Kernpunten

- Het kan lang duren voordat de THC-concentratie onder de afkapwaarde ligt.
- De THC-concentratie is te beïnvloeden door de urine in vivo of in vitro te verdunnen.
- Door te normaliseren wordt de THC-concentratie onafhankelijk van de verdunning.
- Stijgingen groter dan 50% in genormaliseerde THC-concentraties zijn een indicatie voor hergebruik.

Creatinine

Creatinine is een afvalproduct van de spierstofwisseling. Het wordt gevormd na afbraak van creatinefosfaat (fosfocreatine) en zijn precursor creatine [15]. Na metabolisering wordt creatinine aan het bloed afgegeven en via de nieren uit het bloed gefilterd, zodat het via de urine het lichaam kan verlaten.

Bij een gelijkblijvende spierstofwisseling en een constante nierdoorbloeding zal de creatinineconcentratie in urine gelijk blijven. De creatinineconcentratie hangt namelijk af van de spiermassa en dus van geslacht, leeftijd, lichaamsgewicht en lichamelijke activiteit. Lafolie e.a. toonden aan dat er een goede correlatie bestaat tussen de intrapersoonsvariatie in de creatinineconcentratie in urine en die van de cannabisconcentratie in urine [16]. Creatinine is hierdoor een geschikte parameter gebleken voor normalisering van de fysiologische variatie in de cannabinoïdeconcentratie in urine [3].

De KKG&T adviseert in navolging van buitenlandse expertisecentra dan ook, bij het bepalen van de cannabinoïdeconcentratie in urine tevens de creatinineconcentratie te bepalen. Vreemd genoeg zijn de referentiewaarden voor creatinine in urine niet goed bekend. Uit een intern onderzoek, uitgevoerd bij zeven medewerkers van de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant in Tilburg die gedurende 7 dagen bij elke urine-lozing een portie opvingen, bleek dat de gemiddelde creatinineconcentratie 13,2 (SD 6,4) mmol/l bedroeg. In drie monsters (6,1%) werd een creatinineconcentratie <2 mmol/l gemeten. De Amerikaanse Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA) stelt dat de referentiewaarden voor creatinine in urine 3,2-26,4 mmol/l zijn. De SAMSHA geeft als richtlijn

dat monsters met een creatinineconcentratie <1,8 mmol/l als verdund moeten worden beschouwd en die met een concentratie <0,4 mmol/l als 'geen urine'. Europese richtlijnen ontbreken vooralsnog. De KKG&T en de Nederlandse Expertgroep Drugsanalyses adviseren tot die tijd uit te gaan van een afkapwaarde voor creatinine in urine van 2 mmol/l. Bij een waarde van <2 mmol/l is het monster te verdund om de uitslag goed te kunnen interpreteren [17]. Uit gegevens van de KKG&T blijkt dat slechts 50% van de laboratoria die participeren in het programma voor monitoring van DOA-screening de creatinine meet in combinatie met cannabinoïden.

Adulteration

Het proberen te manipuleren van uitslagen van DOA-tests wordt *adulteration* genoemd. Grofweg zijn *adulteration*-methoden in drie groepen te verdelen: methoden waarbij men tracht de urine zover te verdunden (bijvoorbeeld door veel te drinken, diuretica-gebruik, mengen met blanco urine) dat de concentratie van de drug lager wordt dan de afkapwaarde, methoden waarbij een ander monster dan de eigen urine (bijvoorbeeld water, blanco urine, appelsap, thee, verwarmingsbuiswater) wordt aangeboden en methoden waarbij stoffen worden toegevoegd die de analysemethode storen, zoals chloor [18]. Dat het om een vaak voorkomend probleem gaat, blijkt uit een onderzoek van George en Braithwaite: 84% van de monsters die ter bepaling werden aangeboden liet bewijs zien van mogelijke verdunning of andere manieren van manipulatie [19]. Bovendien worden op internet legio aan mogelijkheden aangedragen om een positieve uitslag te ontlopen [20].

Cone e.a. onderzochten het effect van een aantal

Tabel 1

CANNABINOÏDECONCENTRATIES TEN OPZICHTE VAN CREATININE IN URINE

Datum	Cannabinoïde (µg/l)	Creatinine (mmol/l)	Genormaliseerde cannabinoïde (µg cannabinoïde/mmol creatinine)	Ratio ten opzichte van vorige meting	Hergebruik?	
					Volgens cannabinoïdeconcentratie vorige meting	Volgens Manno e.a. (≥1,5)
26-10-01	2450	24,74	99,03			
8-11-01	2935	11,62	252,58	2,55	ja	ja
12-11-01	214	1,48	144,59	0,57	nee	nee
18-11-01	580	23,2	25,00	0,17	ja	nee
21-11-01	88	3,8	23,16	0,93	nee	nee
26-11-01	209	30,8	6,79	0,29	ja	nee
29-11-01	242	29,63	8,17	1,20	ja	nee
3-12-01	185	25,16	7,35	0,90	nee	nee
6-12-01	107	12,74	8,40	1,14	nee	nee
11-12-01	94	16,7	5,63	0,67	nee	nee
13-12-01	60	10,7	5,61	1,00	nee	nee
15-12-01	85	19,25	4,42	0,79	ja	nee
28-12-01	90	31,34	2,87	0,65	ja	nee
10-1-02	49	24,9	1,95	0,68	nee	nee
30-1-02	67	7,81	8,58	4,40	ja	ja

commercieel aangeboden *detoxifiers* of *flushers* (bijvoorbeeld Naturally Klean Herbal Tea™) [11]. Dit zijn middelen die (bijvoorbeeld door een diuretische werking) ervoor zouden moeten zorgen dat de concentratie in urine zo laag wordt, dat een negatief testresultaat behaald wordt. Deze middelen moeten vaak worden ingenomen met grote hoeveelheden water. In het onderzoek werden *detoxifiers* ingenomen met water en vergeleken met de inname van dezelfde hoeveelheid water zonder *detoxifier*. Cone e.a. vonden geen significante verschillen onderling, maar wel een significante daling van de cannabinoïdeconcentratie in urine. De urine werd dus verdund als gevolg van de inname van het water [11].

Uit eigen onderzoek is gebleken dat inname van het vaak gebruikte voedingssupplement creatine geen relevante invloed heeft op de creatinineconcentratie in urine.

Een eenvoudige manier om de cannabinoïdeconcentratie in urine te beïnvloeden is de urine in vivo of in vitro te verdunnen. De cannabinoïdeconcentratie zal dan dalen, maar ook de creatinine zal in dezelfde mate dalen. Door nu de ratio te nemen van de cannabiscoconcentratie en de creatinineconcentratie, wordt een 'genormaliseerde concentratie' gevonden. Deze genormaliseerde concentratie is onafhankelijk van de fysiologische verdunning. Er dient wel rekening gehouden te worden met de grens van 2 mmol/l die de KKGt aanbeveelt. Ligt de creatinineconcentratie onder deze grens, dan is het monster onbetrouwbaar als gevolg van een te hoge verdunning [17].

Ratio van genormaliseerde concentraties

Omdat cannabinoïden door hun lipofiliteit zich in vetweefsel ophopen, duurt het vaak lang voordat de concentratie in urine onder de afkapwaarde van 50 µg/l komt te liggen. Er is aangetoond dat het 77 dagen na het laatste gebruik kan duren, voordat een chronische gebruiker 10 dagen onder de afkapwaarde blijft [1, 5]. Om deze reden lijkt het raadzaam te kijken naar stijgingen en dalingen in genormaliseerde cannabinoïdeconcentraties. De stijging of de daling kan vervolgens worden uitgedrukt als een ratio van de laatste concentratie en de voorgaande concentratie (figuur 1). Zo is het mogelijk een genuanceerdere uitspraak te doen over eventueel hergebruik dan mogelijk is bij het gebruiken van een afkapwaarde. Er zijn drie studies gedaan naar de optimale ratio.

Huestis en Cone volgden in hun onderzoek zes mannen gedurende een periode van 4 weken [3]. In deze periode werden een placebosigaret, een sigaret met 15,8 mg en een sigaret met 33,8 mg THC gerookt. Deze sigaretten werden onder gecontroleerde omstandigheden eenmaal per week gerookt. Na randomisatie en analyse van de THC-concentratie met GC-MS en analyse van de creatinineconcentratie met een aangepaste Jaffe-reactie werden 26 verschillende ratio's voor genormaliseerde concentraties geëvalueerd. Voor elk van deze ratio's werd bepaald wat de sensitiviteit (aantal waar-positief) en de specificiteit (aantal vals-negatief) was. Volgens Huestis en Cone geeft een ratio $\geq 0,5$ van twee urinemonsters die met een

Casus marihuana

In de apotheek komt een urinemonster binnen van een vrouwelijke patiënt van 18 jaar. Om te worden opgenomen in een leefgroep intensieve begeleiding mag zij geen cannabis meer gebruiken. In een periode van 3 maanden worden in totaal veertien urinemonsters geanalyseerd op cannabinoïdeconcentratie. De gevonden waarden zijn weergegeven in tabel 1. Op basis van deze gegevens kan worden geconcludeerd dat de patiënt slechts eenmaal een cannabinoïdeconcentratie in urine had die onder de afkapwaarde van 50 µg/l lag (10-1-2002). Om hergebruik uit te sluiten, wordt gekeken of de concentratie stijgt in de loop van de tijd. Op basis van de cannabinoïdeconcentratie in urine is in tabel 1 af te lezen dat de patiënt zevenmaal marihuana gebruikt zou hebben tijdens het onderzoek en om deze reden niet kan worden opgenomen in de leefgroep.

Op basis van de ratio volgens Manno (ratio 1,5) kan worden geconcludeerd met een kans op een vals-positieve uitslag van 0,1% dat de patiënt slechts tweemaal gedurende het onderzoek marihuana heeft gebruikt: tussen 26 oktober 2001 en 8 november 2001 en tussen 10 januari 2002 en 30 januari 2002.

tussenperiode van ten minste 24 uur genomen zijn de grootste juistheid in het bewijzen van hernieuwd druggebruik. In 85% van de gevallen leidde dit tot de juiste conclusie. Deze ratio geeft 7,4% vals-negatieve en 5,2% vals-positieve uitslagen.

Een nadeel hiervan is, dat bij het selecteren voor een ontwenningprogramma het zeer demotiverend kan zijn voor de patiënt wanneer deze ondanks de onthouding van marihuana toch positief wordt beoordeeld. In deze situaties is het wenselijk zo min mogelijk vals-positieve resultaten te krijgen. Om dit te voorkomen kan de ratio volgens Manno e.a. gebruikt worden [21]. In deze studie kregen twaalf mannen die bekend waren met cannabisgebruik twee marihuanasigaretten. De sigaretten waren gekalibreerd om respectievelijk 37,5 µg/kg THC en 75 µg/kg THC af te geven. Elke persoon kreeg de twee sigaretten op een ander tijdstip, de tweede sigaret minimaal een week na de eerste. De urinemonsters werden gedurende een week na het roken van de sigaret elke dag gemeten met de EMIT-d.a.u. Cannabinoid Urine Assay. Creatinineconcentraties werden bepaald met de Centrifichem System 400 centrifugale analyzer. Daarnaast werden in dit onderzoek vier personen voor een periode van 12 weken gevolgd. Eenmaal per week werd een urinemonster afgenomen en dit werd gecorreleerd met het door hen gerapporteerde patroon van marihuana-gebruik. Een ratio van $\geq 1,5$ (ofwel 50% toename ten opzichte van de vorige meting) tussen twee urinemonsters die met een tussenperiode ten minste 24 uur genomen zijn, werd toegeschreven aan hernieuwd marihuana-gebruik.

Huestis en Cone vonden bij de ratio van 1,5 in hun studie weliswaar 24% vals-negatieve uitslagen, maar slechts 0,1% vals-positieve uitslagen [3].

Fraser en Worth onderzochten de twee verschillende ratio's in een studie met 26 personen [8]. In dit onderzoek werden de personen gedurende 30 dagen →

Figuur 1

RATIO VAN GENORMALISEERDE CONCENTRATIES VOLGENS MANNO EN VOLGENS HUESTIS EN CONE

De ratio (R) van de concentraties cannabinoïden en creatinine wordt bepaald in de laatste meting (R_t) en in de voorlaatste meting (R_{v1})

Huestis en Cone [3]: er is sprake van hergebruik als $R_t/R_{v1} \geq 0,5$

Manno e.a [21]: er is sprake van hergebruik als $R_t/R_{v1} \geq 1,5$

urinemonsters afgenomen met een tussenperiode van ten minste 24 uur. De THC-concentratie werd bepaald met de Dade Behring EMIT-d.a.u. assay en de creatinine werd bepaald met een aangepaste Jaffe-reactie. Fraser en Worth concluderen dat in situaties waar zo min mogelijk vals-negatieve uitslagen gewenst zijn, de ratio volgens Huestis en Cone gebruikt zou

Bij chronische gebruikers kan tot enkele weken na het laatste gebruik de metaboliet in urine aangetoond worden

moeten worden. Zij adviseren de ratio volgens Manno te gebruiken in situaties waar zo min mogelijk vals-positieve uitslagen wenselijk zijn, hetgeen bevestigd werd in een recent onderzoek [22].

Advies voor standaardrapportage

Op basis van de literatuur en praktijkervaring doen wij een voorstel voor een standaardrapportage.

Indien van de betrokken persoon slechts één analysesresultaat bekend is:

- cannabis beneden de afkapwaarde en creatinine-concentratie in urine $< 0,4$ mmol/l: rapporteer “monster was waarschijnlijk geen urine”;
- cannabis beneden de afkapwaarde en creatinine-concentratie in urine < 2 mmol/l en $> 0,4$ mmol/l: rapporteer “resultaat niet informatief”;
- cannabis beneden de afkapwaarde en creatinine-concentratie in urine > 2 mmol/l: rapporteer “cannabis niet aantoonbaar”;
- cannabis boven de afkapwaarde en creatinine-concentratie in urine > 2 mmol/l: rapporteer “cannabis positief”.

Indien meerdere analysesresultaten bekend zijn van dezelfde persoon die binnen 2 weken van elkaar bepaald zijn, bereken dan de cannabis-creatinineratio:

- indien de cannabis-creatinineratio met 50% of meer toeneemt: rapporteer “suggestief voor hergebruik”;
- in andere gevallen: rapporteer “waarschijnlijk geen hergebruik”.

De cannabis-creatinineratio dient alleen berekend te worden als de urinecreatinine > 2 mmol/l is.

Als de tijd tussen de monsterafnamen langer dan twee weken is, dient alleen het laatste monster in ogenschouw genomen te worden en geldt het algoritme zoals vermeld indien slechts één analysesresultaat bekend is ●

LITERATUUR

- 1 Martindale. The Complete Drug Reference. 33de ed. Londen: Pharmaceutical Press; 2002.
- 2 Verzijl JM, Movig KLL, Verpoorte R, et al. Een strohalm van hennep. Pharm Weekbl 2000;135(41):1524-9.
- 3 Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. J Anal Toxicol 1998;22:445-54.
- 4 Johansson E, Halldin MM. Urinary excretion half-life of delta-1-tetrahydrocannabinol-7-oic-acid in heavy marijuana users after smoking. J Anal Toxicol 1989;13:218-23.
- 5 Ellis GM Jr, Mann MA, Judson BA. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. Clin Pharmacol Therap 1985;38:572-8.
- 6 Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). J Anal Toxicol 1992;16(5):283-90.
- 7 Giroud C, Menetrey A, Augsburger M, et al. Delta-9, 11-OH-delta9-THC and delta9-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations in blood samples taken from living and dead people. Forensic Sci Int 2001;123(2-3):159-64.
- 8 Fraser AD, Worth D. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol: a delta9-THCCOOH to Creatinin ratio study. J Anal Toxicol 1999;23(6):531-4.
- 9 Kintz P, Cirimele V, Ludes B. Detection of cannabis in oral fluid (saliva) and forehead wipes (sweat) from impaired drivers. J Anal Toxicol 2000;24(7):557-61.
- 10 Backofen U, Matysik FM, Lunte CE. Determination of cannabinoids in hair using high-pH* non-aqueous electrolytes and electrochemical detection. Some aspects of sensitivity and selectivity. J Chromatogr A 2002;942(1-2):259-69.
- 11 Cone EJ, Lange R, Darwin WD. In vivo adulteration: excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. J Anal Toxicol 1998;22(6):460-73.
- 12 Moody DE, Rittenhouse LF, Monti KM. Analysis of forensic specimens for cannabinoids. I. Comparison of RIA and GC/MS analysis of blood. J Anal Toxicol 1992;16(5):297-301.
- 13 Weinmann W, Vogt S, Goerke R, et al. Simultaneous determination of THCCOOH and THCCOOH-glucuronide in urine samples by LC/MS/MS. Forensic Sci Int 2000;113(1-3):381-7.
- 14 Onderzoek op druggebruik. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998.
- 15 Silbernagl S, Despopoulos A. Sesam atlas van de fysiologie. Baarn: Bosch en Keuning; 1996.
- 16 Lafolie P, Beck O, Blennow G, et al. Importance of creatinine analyses of urine when screening for abused drugs. Clin Chem 1991;37:1927-31.
- 17 Egberts T. Afkapwaarde creatinine bij onderzoek van urine op drugs. www.kkgg.nl/creatinine.htm. Geraadpleegd 1 november 2003.
- 18 Uges DRA. Toxicologie van actuele drugs. Ziekenhuisfarmacie 1995;11:59-63.
- 19 George S, Braithwaite RA. An investigation into the extent of possible dilution of specimens received for urinary drugs of abuse screening. Addiction 1995;90(7):967-70.
- 20 www.cannabis.com; www.urnegative.com; www.testingfree.com.
- 21 Manno JE, Ferslew KE, Manno BR. Urine excretion patterns of cannabinoids and the clinical application of the EMIT dau cannabinoid urine assay for substance abuse treatment. In: Agurell S, Dewey WL, Willette RE, red. The cannabinoids: chemical, pharmacologic and therapeutic aspects. New York: Academic Press; 1984:281-90.
- 22 Fraser AD, Worth D. Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-Delta9-tetrahydrocannabinol: a Delta9-THC-COOH to creatinine ratio study 2. Forensic Sci Int 2003;133(1-2):26-31.