

Screening

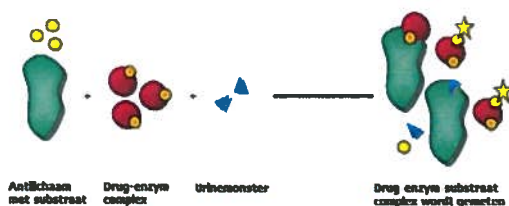


Welke techniek wordt gebruikt?

Als screeningstechniek worden wereldwijd immunoassays gebruikt, waar een antilichaam de te bepalen drug of metaboliet (afbraakproduct) kan binden.

Hoe werkt deze techniek?

Het urinemonster met hierin de te bepalen drug (en/of afbraakproduct) wordt gezamenlijk met een drug-enzym complex toegevoegd aan het antilichaam, waarna competitie plaatsvindt om een vaste hoeveelheid bindingsplaatsen. Als er zich geen drug in de urine bevindt, zullen alle drug-enzym complexen gebonden zijn aan het antilichaam en is het voor het substraat niet mogelijk om zich te binden. Het enzym werkt niet. Indien er zich wel een drug in de urine bevindt, wordt het drug-enzym complex van het antilichaam verdreven en is het mogelijk voor het substraat om zich te binden aan het enzym, waardoor het enzym actief wordt en er zich een kleur ontwikkelt.



Figuur 1: principe van een enzym immunoassay

De mate van kleur ontwikkeling is afhankelijk van de hoeveelheid drug dat zich in de urine bevindt. Dit is echter wel verzadigbaar, wat inhoudt dat een immunoassay maar over een klein gebied lineair is. Een voordeel van immunoassay is de relatieve korte tijd waarop een antwoord gegeven kan worden of iemand wel of niet gebruikt heeft. Daarnaast kan

deze techniek geautomatiseerd worden en is relatief goedkoop. Een nadeel van immunoassays is dat alles wat maar enige vorm van binding vormt met het antilichaam een signaal kan opleveren, de zogenaamde kruisreactiviteit. Hierdoor kunnen vals negatieve en positieve resultaten gerapporteerd worden.

Wat betekent negatief?

1. Er zijn geen drugs gebruikt
2. De test kan de drugsoort niet aantonen
3. Er is gebruikt met een lage frequentie
4. De urine is te ver verdund
5. Er is geen urine ingeleverd
6. De detectietijd in urine is verstreken

Wat betekent positief?

1. Bevestiging moet volgen om vals positieven uit te sluiten
2. Het blijft onduidelijkheid of er eenmalig, sporadisch of frequent gebruikt is.

Conclusie

Immunoassay zijn alleen geschikt om ingezet te worden als screeningstechniek hetzij kwalitatief (positief/negatief), hetzij semi-kwantitatief, indien uitslag valt in het lineaire gebied. Een positief gevonden resultaat in zo'n screening zal meestal gevolgd moeten worden door een bevestigingsonderzoek wil het als bewijs tijdens een rechtszaak dienen.

Referenties

Basic Skills in Interpreting Laboratory Data 5th ed. 2013





Cannabis (THC)



& bijgebruik

Aantoonbaarheid cannabis

Het actieve bestanddeel van cannabis is tetrahydrocannabinol (THC). Hoe lang THC aantoonbaar is in urine hangt onder meer af de kwaliteit van de marihuana, de hoeveelheid vetweefsel, de afbraakproducten van THC en de frequentie van gebruik.

Voor de aantoonbaarheid maken we gebruik van de halfwaardetijd van cannabis. De halfwaardetijd is de tijd waarin de concentratie van cannabis in de urine is gehalveerd. Vanwege de grote interindividuele verschillen houdt Gelre Ziekenhuizen aan dat na 14 dagen (en waarschijnlijk eerder) de ratio zeker gehalveerd moet zijn.

Cannabis/kreatinine ratio

Ten behoeve van de interpretatie van de cannabis uitslag wordt door het laboratorium een kreatinine bepaling uitgevoerd. Kreatinine is een stofje die vrijkomt bij spieractiviteit en afhankelijk is van leeftijd, geslacht en lichaamsbouw. Door de kreatinine te meten is het mogelijk om te corrigeren voor variatie in vochtinname en uitscheiding van de urine. De cannabis waarde wordt als het ware genormaliseerd.

Voor het aantonen van bijgebruik wordt de volgende vuistregel aangehouden: een toename van de ratio met tenminste 50% betekent bijgebruik, ongeacht het aantal dagen tussen twee opeenvolgende controles. Echter, er is nooit precies vast te stellen op welke dag bijgebruik heeft plaatsgevonden.

Voor een goede interpretatie van de cannabis uitslag wordt geadviseerd om minimaal 1 tot 2 maal per week een UC af te nemen.

Meeroken

Uit literatuur onderzoek is gebleken dat alleen onder zeer extreme omstandigheden, waarbij een persoon bijvoorbeeld in een kleine ruimte zit zonder ventilatie en meerdere personen meerdere joints tegelijkertijd roken, iemand vals positief zou kunnen scoren op de urine controle.

Echter onder normale omstandigheden zal de blootstelling aan cannabis a.g.v. passieve inhalatie NIET leiden tot positieve urinetesten. Dit in tegenstelling tot speekseltesten waar de tijd van afname cruciaal is om geen vals positieve resultaten te verkrijgen.

Interpretatie van de uitslagen

Voorwaarde 1:

indien 1 analyseresultaat beschikbaar is.

Uitslag	Interpretatie
De kreatinine concentratie < 0,1 mmol/l	Monster is WAARSCHIJNLIJK geen urine
Cannabis beneden de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine < 2 mmol/l	Resultaat is NIET informatief
Cannabis beneden de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine $\geq$ 2 mmol/l	Cannabis is NIET aantoonbaar
Cannabis boven de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine $\geq$ 2 mmol/l	Cannabis is WEL aantoonbaar + semi-kwantitatief getal
Cannabis boven de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine < 2 mmol/l	Cannabis is WEL aantoonbaar



Nieuwsbrief Drugs of Abuse

April 2014.2

2/2

Voorwaarde 2:

indien meerdere analyseresultaten bekend zijn binnen 2 weken van elkaar. Indien niet binnen 2 weken van elkaar, nieuwe uitslag interpreteren als "indien 1 analyseresultaat beschikbaar is".

Uitslag	Interpretatie
De genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio daalt	Er is GEEN sprake van bijgebruik
De genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio stijgt met 0% tot 50% (ratio tussen 1 – 1,5)	Er is VERMOEDELIJK sprake van bijgebruik. Extra metingen zijn noodzakelijk binnen 2 weken
De genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio stijgt met 50% of meer (ratio $\geq 1,5$)	Er is WEL sprake van bijgebruik
Binnen 2 weken is de genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio t.o.v. de meting op dag 1 gehalveerd	Er is GEEN sprake van bijgebruik
Binnen 2 weken is de genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio t.o.v. de meting op dag 1 NIET gehalveerd	Er is WEL sprake van bijgebruik

Voorbeelden

Ter verduidelijking van de interpretatie zijn de volgende voorbeelden toegevoegd.

Voorbeeld 1:

Dag	Cannabis (mcg/l)	Kreatinine (mmol/l)	Ratio
1	> 1000	21,9	> 45
3	930	12,6	73,8
7	945	9,2	102,7

- 1) Is er sprake van bijgebruik tussen dag 3 & 7?

Op dag 7 is de ratio 102,7. T.o.v. dag 3 vinden we een stijging van $102,7/73,8 = 1,39$. Er is vermoedelijk sprake van bijgebruik. Er zijn meer metingen noodzakelijk.

Voorbeeld 2:

Dag	Cannabis (mcg/l)	Kreatinine (mmol/l)	Ratio
1	183	25,9	7,1
4	176	11,9	14,8
6	168	17,8	9,4
8	121	8,7	14,0
11	174	13,6	12,8
13	99	10,0	9,9
15	108	7,9	13,6

- 1) Is er sprake van bijgebruik tussen dag 1 & 4?

Op dag 4 is de ratio 14,8 T.o.v. dag 1 vinden we een stijging van $14,8/7,1 = 2,1$. Er is sprake van bijgebruik.

- 2) Is er sprake van bijgebruik tussen dag 6 & 8?

Op dag 8 is de ratio 14,0. T.o.v. dag 6 vinden we een stijging van $14,0/9,4 = 1,49$. Er is vermoedelijk sprake van bijgebruik. Er zijn extra metingen noodzakelijk.

- 3) Is er sprake van bijgebruik als we alleen de waarden hadden op dag 4 & 15?

Op dag 4 is de ratio 14,8 en op dag 15 is de ratio 13,6 $\rightarrow 13,6/14,8 = 0,92 (> 0,5)$. Er is sprake van bijgebruik.

Voorbeeld 3:

Dag	Cannabis (mcg/l)	Kreatinine (mmol/l)	Ratio
1	> 1000	27,0	> 37
16	775	27,0	28,7
24	320	26,6	12,0

- 1) Is er sprake van bijgebruik tussen dag 1 & 16?

Vanwege de beperkte UC afname tussen dag 1 en 16 kunnen we geen uitspraak doen over bijgebruik.

Referenties

J. Anal. Tox. 28(7) 2004 546-552; J. Anal. Tox. 29(6) 607-615;
Memo_Cannabis_LAA2014

Memo

Aan: Hoofdkantoor Dienst Justitiële Inrichtingen (DJI)

Van: Lutea A.A. van Gendt – de Jong

cc: Analisten KFTL Gelre Ziekenhuizen

Datum: maandag, 30-jun-14

Onderwerp: Aantonen cannabis bijgebruik en rapportage bovengrens waarden

Aanleiding:

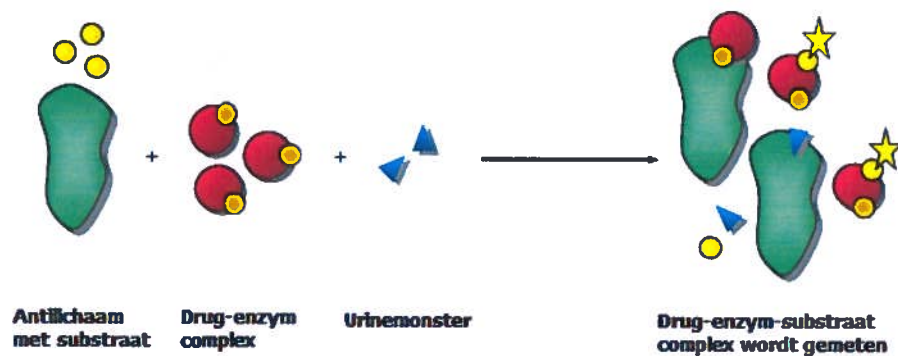
Tussen het vorige en huidige laboratorium die in opdracht van DJI de urinecontroles uitvoeren bestaat een verschil van mening op de volgende punten:

- het aantonen van cannabis bijgebruik
- het rapporteren van bovengrens waarden

Inleiding:

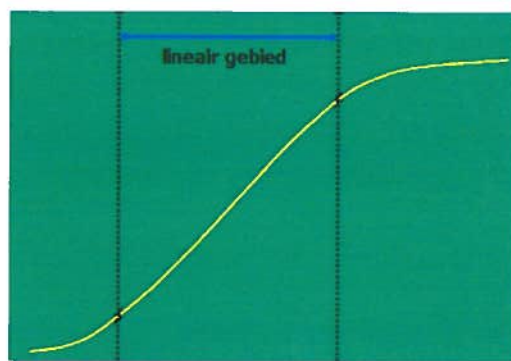
Voor de screening van drugs wordt wereldwijd gebruik van zogenaamde immunoassays (op antilichamen gebaseerd). Deze zijn er in alle soorten en maten. Het onderscheid zit vooral in de manier waarop de detectie plaatsvindt. Gelre Ziekenhuizen maakt gebruik van zogenaamde enzym immunoassays (zie Figuur 1), waarbij er zich een kleur ontwikkelt zodra er een enzymatische omzetting plaatsvindt.

Hierbij wordt gebruik gemaakt van een antilichaam die de te bepalen drug of metaboliet (afbraakproduct) kan binden. Het urinemonster met hierin de te bepalen drug (en/of metaboliet) wordt gezamenlijk met een drug-enzym complex toegevoegd aan dit antilichaam, waarna competitie plaatsvindt om een vaste hoeveelheid bindingsplaatsen. Als er zich geen drug (en/of metaboliet) in de urine bevindt, zullen alle drug-enzym complexen gebonden zijn aan het antilichaam en is het voor het substraat niet mogelijk om zich te binden. Het enzym werkt niet. Indien er zich wel een drug (en/of metaboliet) in de urine bevindt, wordt het drug-enzym complex van het antilichaam verdreven en is het mogelijk voor het substraat om zich te binden aan het enzym, waardoor het enzym actief wordt en er zich een kleur ontwikkelt.



Figuur 1: principe van de enzym immunoassay

De mate van kleur ontwikkeling is afhankelijk van de hoeveelheid drug (en/of metaboliet) die zich in de urine bevindt. Dit is een verzadigbaar proces, wat inhoudt dat een immunoassay maar over een klein gebied lineair is (zie Figuur 2) en boven een bepaald punt bij een hogere concentratie niet een sterkere omzetting meer geeft. Dit is onafhankelijk van de gekozen detectiemethode. Een voordeel van immunoassay is de relatieve korte tijd waarop een antwoord gegeven kan worden of iemand wel of niet gebruikt heeft. Deze techniek kan goed geautomatiseerd worden en is relatief goedkoop. Een nadeel van immunoassay is dat alles welke maar enige vorm van binding vormt met het antilichaam een signaal kan opleveren, de zogenaamde kruisreactiviteit (vals positieve uitslag).



Figuur 2: concentratierespons curve immunoassay

Immunoassay zijn dus alleen geschikt om ingezet te worden als screeningstechniek hetzij kwalitatief (positief/negatief), hetzij semi-kwantitatief, indien uitslag valt in het lineaire gebied. Een positief gevonden resultaat in zo'n screening zal meestal gevolgd moeten worden door een bevestigingsonderzoek wil het als bewijs tijdens een rechtszaak dienen [1].

Onderbouwing:

Deel 1: aantonen van cannabis bijgebruik

Het actieve bestanddeel van marihuana is tetrahydrocannabinol (THC). Deze stof is zeer lipofiel (vetminnend). De hoeveelheid THC in urine is afhankelijk van de kwaliteit van de marihuana (de hoeveelheid werkzame stof per gram), de hoeveelheid vetweefsel van het individu, het metabolisme, de gebruiksduur, de mate van hydratatie tijdens en het tijdstip van urine afname. Daarnaast is het aantonen van bijgebruik afhankelijk van analytische variatie, de keuze van de hoogte van de ratio van de genormaliseerde THC op tijdstip 2 ten opzichte van tijdstip 1 en de cutoff waarde van het laboratorium.

a. De kwaliteit van de marihuana:

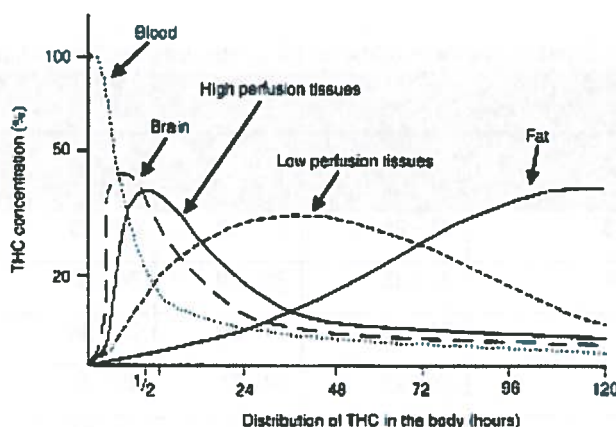
Wanneer we het hebben over de kwaliteit van de marihuana wordt er gekeken naar de voornaamste psychoactieve verbinding, de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). Deze is in zeer gevarieerde hoeveelheden aanwezig in de verschillende cannabis producten, van gemiddeld 5,1% tot 29% THC (cijfers 2013, website Jellinek). Afhankelijk van hetgeen gerookt wordt, is cannabis dus in meer of mindere mate langer aantoonbaar, omdat de halfwaardetijd toeneemt bij hogere spiegels [2].

b. De hoeveelheid vetweefsel van het individu:

Bij de uitleg hoelang cannabis aantoonbaar is in het lichaam, is het begrip halfwaardetijd van belang. Echter er moet niet alleen gekeken worden naar de halfwaardetijd in bloed, maar ook naar de halfwaardetijd in voornamelijk vetweefsel en, in mindere mate, andere weefsels aangezien THC en ook metabolieten, zoals 11-hydroxy-THC en 8,11-dihydroxy-THC sterk accumuleren (opslaan) in vet.

Studies met betrekking tot de kinetiek van cannabis in vetweefsel zijn gelimiteerd. Eén studie is uitgevoerd in ratten, waarbij er een halfwaardetijd in vet gevonden is van 5 dagen voor THC, waar de metabolieten 11-OH-THC en 8,11-di-OH-THC een halfwaardetijd hadden van 14 dagen. Een studie in mensen door Johansson e.a. in 1989 laat zien dat THC nog vier weken na gebruik te detecteren is in vetweefsel [3].

De eliminatie (verwijdering uit het lichaam) van THC in plasma laat in eerste instantie een snelle fase zien, als gevolg van re-distributie in vetweefsel en metabolisme, en vervolgens een langzamere fase. De snelheidsbepalende stap in de eliminatie van THC is de re-distributie (herverdeling) van THC vanuit de weefseldepots (voornamelijk vet) in de bloedcirculatie [4] (zie ook onderstaand figuur). De eliminatie van cannabis is dus bifasisch [5], vandaar dat cannabis in urine nog zo lang aantoonbaar kan zijn.



Figuur 3: distributie van THC in het lichaam [6]

c. Het metabolisme (de afbraakproducten):

Het metabolisme van THC is zeer complex en er zijn inmiddels al zo'n 80 metabolieten van cannabis geïdentificeerd [7]. Hierbij worden ook metabolieten gevormd die zelfs een langere halfwaardetijd in vet hebben dan THC zelf (zie voorgaande paragraaf). Met

betrekking tot de halfwaardetijd in bloed hebben Musshoff en Madea [8] aangetoond dat de metaboliet THC-COOH en zijn conjugaat bij frequente gebruikers 5,2 en 6,8 dagen, respectievelijk en bij niet frequente gebruikers 6,2 en 3,7 dagen, respectievelijk aantoonbaar zijn. Wall e.a. toonden aan dat na intraveneuze toediening van THC (in een dosis van 2,2 tot 4 mg) de halfwaardetijden in plasma voor THC, THC-COOH en 11-OH-THC respectievelijk 25-36 uur [7], 25-55 uur en 12-36 uur zijn [9].

Zoals reeds vermeld is de gebruikte screeningstechniek gevoelig voor de zogenaamde kruisreactiviteit. Als voorbeeld staan in onderstaande tabel enkele kruisreactiviteiten vermeld ten opzichte van de metaboliet THC-COOH. De metaboliet 11-OH-THC draagt bijvoorbeeld voor 50% mee aan het gevonden signaal. Dit is een terechte kruisreactiviteit. Er zijn geen kruisreactiviteiten bekend van andere geneesmiddelen met de cannabis screeningstechniek.

Tabel 1: voorbeelden van kruisreactiviteiten van de cannabis immunoassay

Component	Concentratie (microgram/l)	% Kruisreactiviteit
THC-COOH	50	100%
11-OH-THC	100	50%
Cannabinol	75	67%
THC	50	100%

d. De gebruiksduur (frequentie van inname)

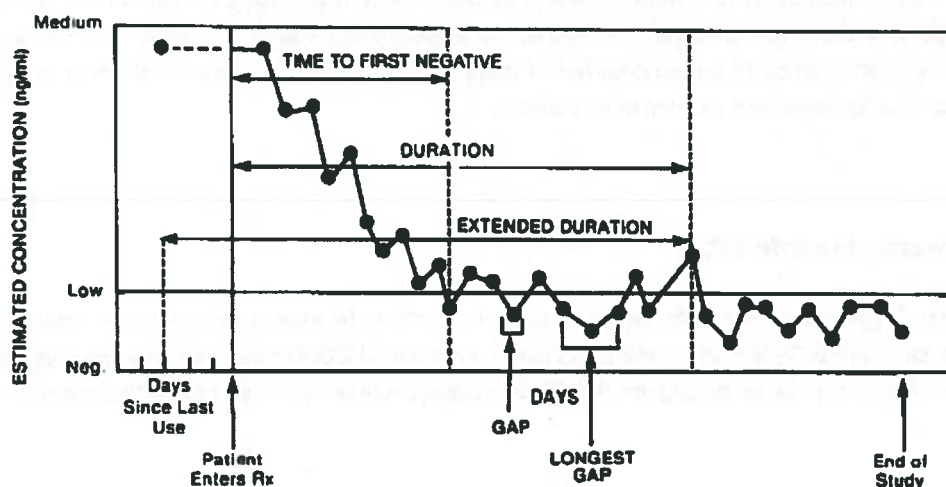
Vanwege de opslag in weefsels, waaronder vet, kunnen cannabinoïden gedetecteerd worden in urine gedurende dagen en zelfs weken na het laatste gebruik, afhankelijk van de frequentie van inname en de gebruiksduur [10]. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven uit het document "Urinecontrole op drugs, wat komt daar allemaal bij kijken?" (www.commissievantoezicht.nl/dossiers/middelengebruik/update/) met betrekking tot de gebruiksduur en frequentie van inname. Daarnaast is in tabel 3 een overzicht opgesomd van zowel het detectiebaar als de halfwaardetijd van cannabis in urine (U) en plasma (P) monsters afhankelijk van het gebruik.

Tabel 2: het aantal dagen dat THC nog aantoonbaar is in urine in relatie tot frequentie van gebruik en BMI (Body Mass Index)

BMI	Frequentie gebruik (duur in dagen)						
	Zelden (1 a 2x)	Bij gelegenheid (1-2 / maand)	1-2x/week	1x/dag	> 1x/dag	Volhardend, meerdere /dag	Chronisch, hele dag door
30+	14 - 21	21 - 28	21 - 28	30 - 60	60 - 90	60 - 90	60 - 90
25 - 29	14 - 21	21 - 28	21 - 28	30 - 60	30 - 60	30 - 60	60 - 90
20 - 24	7 - 14	7 - 14	21 - 28	21 - 28	21 - 28	30 - 60	60 - 90
15 - 19	7 - 14	7 - 14	14 - 21	14 - 21	21 - 28	30 - 60	30 - 60
10 - 14	4 - 7	4 - 7	4 - 7	7 - 14	14 - 21	21 - 28	21 - 28

Uit deze tabellen volgt dat hoe chronischer het gebruik en hoe meer vetweefsel iemand bezit, hoe langer cannabis aantoonbaar is in urine en plasma. Het is hierbij goed te weten, dat veel van de halfwaardetijden (en dus de aantoonbaarheid) getoond in tabel 3 gebaseerd zijn op een techniek die specifiek is voor THCCOOH en dus een kwantificeringstechniek (gericht op de gehalte bepaling) is en niet een screeningstechniek. Gezien de kruisreactiviteiten zullen deze tijden nog langer zijn als we gebruik zouden maken van een screeningstechniek (de verlenging van de halfwaardetijd is zichtbaar in tabel 3 (op pagina 10), zie bijvoorbeeld de referentie van Smith-Kielland uit 1999 [11]).

Ellis e.a. [12] laten grafisch zien hoe het uitscheidingsprofiel van cannabis in urine eruit ziet. Hier is zichtbaar, dat nadat de eerste negatieve waarde verkregen is, het mogelijk is om in de daarop volgende dagen wederom positief te scoren a.g.v. de vrijgifte uit vet.



Figuur 4: uitscheidingspatroon THC in urine [12]

e. De mate van hydratatie tijdens en het tijdstip van de urineafname:

De variatie in de cannabis concentratie wordt veelal veroorzaakt door variatie in vochtinname en daarmee de variatie in de geproduceerde hoeveelheid urine. Door de kreatinine (afvalproduct a.g.v. spieractiviteit en volledig uitscheiding via de nieren) te meten is het mogelijk om de mate van hydratatie te bepalen en de gevonden THC waarde te normaliseren, waardoor het mogelijk is om verschillende urinemonsters met elkaar te vergelijken. Om die reden wordt ook de ratio THC/kreatinine gerapporteerd.

Indien de kreatinine concentratie $< 2,0$ mmol/l is het monster te ver verdund om de uitslag goed te interpreteren en geldt het monster als onbetrouwbaar. De genormaliseerd cannabis/kreatinine dient dan ook alleen berekend te worden indien de urine kreatinine $\geq 2,0$ mmol/l. Bij een kreatinine concentratie $< 0,1$ mmol/l stellen wij dat het monster waarschijnlijk geen urine is.

f. De cutoff waarde van het laboratorium:

De cutoff waarde maakt een onderscheid mogelijk tussen een negatieve en een positieve screeningstest en deze is zodanig ingesteld dat het percentage vals negatieve waarden wordt geminimaliseerd. Dit betekent echter wel dat het aantal vals positieve resultaten kan toenemen. Hierbij moet wel vermeld worden dat de resultaten vanuit een immunoassay voorlopig zijn en via een bevestigingsonderzoek geconfirmeerd moeten worden.

Hoe lager de cutoff waarde ingesteld is, hoe langer een drug (en/of metaboliet) als positief wordt aangemerkt in de urine. Gelre Ziekenhuizen hanteert een cut-off waarde van 50 mcg/l conform de SAMHSA richtlijnen [1].

g. De analytische variatie:

Immunoassays hebben vaak een analytische variatie die ligt in de orde van zo'n 10% tot 15%. Een uitslag ligt dus tussen de 85% en 115% van de werkelijke waarde. Bovendien kan het meten op verschillende dagen ook leiden tot extra analytische variatie. Daarnaast loopt de concentratie van de te meten drug (en/of metaboliet) in het urinemonster ook terug in de tijd, vandaar dat de urinemonsters maximaal 2 weken bewaard worden in de koelkast.

h. De ratio van genormaliseerde THC:

Voor het monitoren van bijgebruik is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen nieuw gebruik en nog resterende metabolieten aantoonbaar in urine. Tijdens de terminale eliminatiefase van THCCOOH kan namelijk een stijging van de concentratie onterecht toegewezen worden aan nieuw drugsgebruik [13]. Wereldwijd worden er twee ratio's toegepast om cannabis bijgebruik aan te tonen:

- Huestis en Cone [13] zeggen dat bijgebruik is aangetoond als de ratio van de genormaliseerde THC ($T2/T1$) een stijging laat zien van meer dan 0,5. Deze aanname heeft een nauwkeurigheid van 85,4% met 5,6% vals positieven en 7,4% vals negatieven.
- Manno e.a. [14] zeggen dat bijgebruik is aangetoond als de ratio van de genormaliseerde THC ($T2/T1$) een stijging laat zien van meer dan 1,5. Deze aanname heeft een nauwkeurigheid van 74,2% met 24% vals negatieven en 0,1% vals positieven.

De studie van Huestis en Cone is gebaseerd op proefpersonen (klein aantal deelnemers) die een enkele sigaret hebben gerookt met een bekende hoeveelheid THC. Daarnaast is de metaboliet THCCOOH gemeten met behulp van een kwantificeringstechniek, in tegenstelling tot Manno e.a. die gebruik hebben gemaakt van een screeningstechniek.

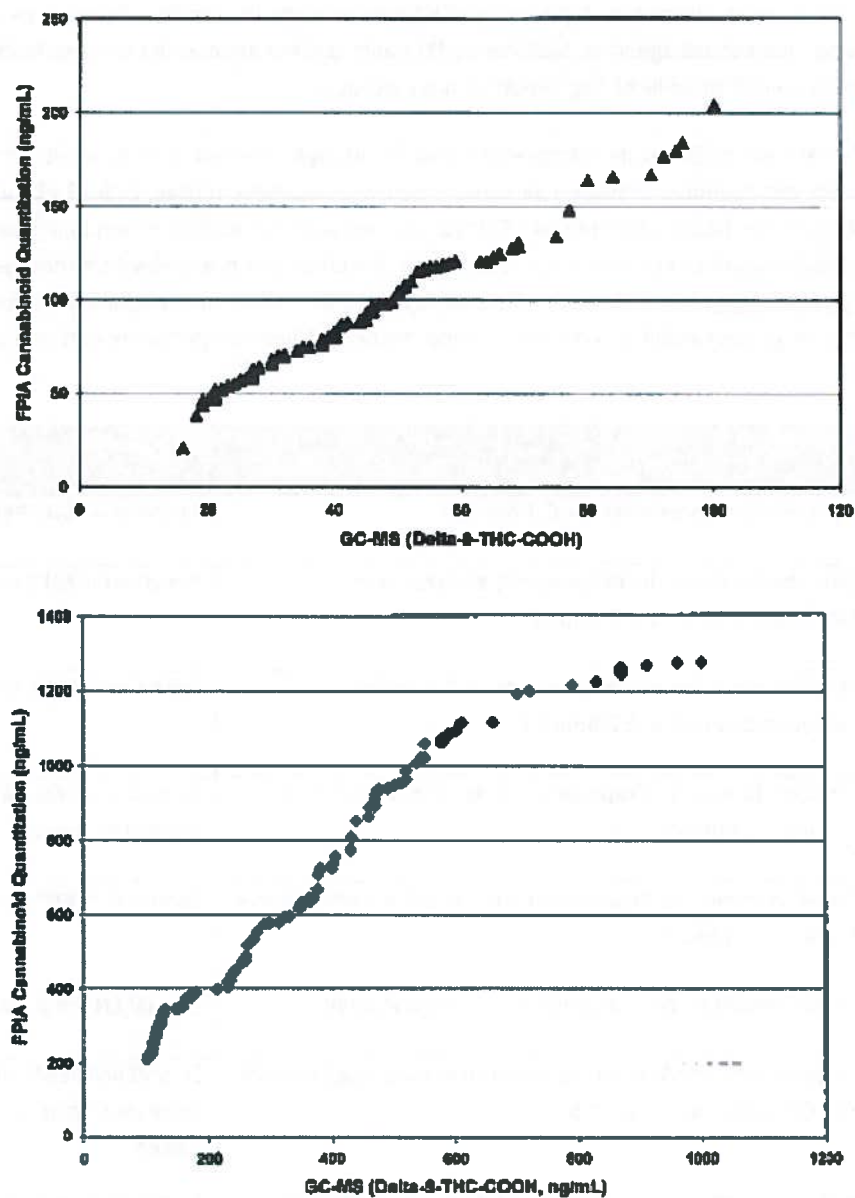
Voor chronische gebruikers geeft de toename van de ratio van de genormaliseerde THC ($T2/T1$) van meer dan 1,5 een realistischer beeld. Daarnaast geldt, vanwege het lage percentage vals positieven, dat de ratio zoals voorgesteld door Manno e.a. geschikter is in de justitiële setting aangezien de consequenties die hangen aan de uitslag groot zijn [8].

Deel 2: rapportage van de bovengrens

De leverancier van de immunoassay kits adviseren om de urine monsters niet te blijven door verdunnen om maar een getal te krijgen. Het is namelijk zo dat voor elke verdunning, de matrix waarin het te meten monster zit dusdanig kan veranderen, waardoor het de gebruikte test kan beïnvloeden. Dit geldt vooral voor zogenaamde groepstesten (o.m. opiaten, benzodiazepinen en cannabinoïden), waar de verschillende verbindingen uit de matrix andere kruisreactiviteiten vertonen t.a.v. het antilichaam. Het gerapporteerde getal komt tot stand als gevolg van deze kruisreactiviteiten, die concentratieafhankelijk zijn. Een hoog getal kan immers het resultaat zijn van zeer hoge kruisreactiviteit van een bepaald moedermolecuul of metaboliet bij een lage concentratie. Evenzeer kan een laag getal het resultaat zijn van een hoge concentratie van een drug met een zeer lage kruisreactie. Met andere woorden: het gerapporteerde getal drukt op geen enkele wijze de concentratie van een drug uit in het urinemonster, noch kan dit gecorreleerd worden aan een drug concentratie in bloed, noch aan de mate van "intoxicatie".

Onderstaand figuur laat de relatie zien tussen een kwalitatieve screeningstechniek (in dit geval FPIA) en een kwantificeringstechniek (GC-MS). De FPIA heeft in dit voorbeeld een bovengrens waarde van 135 ng/ml. Indien er doorverdund wordt tot een getal, zie je dat

er op een gegeven moment geen relatie meer is tussen de immunoassay en de GC, de curve plat af. Om die reden wordt er een bovengrens van alle testen gerapporteerd en niet een getal [15].



Figuur 5: immunoassay (FPIA) versus GC-MS.

Figuur boven: uitslagen tot 200 ng/ml met de immunoassay en tot 100 ng/ml voor GC-MS; Figuur beneden: uitslagen tot 1300 ng/ml met de immunoassay en tot 1000 ng/ml voor GC-MS

Conclusie:

Het is sterk afhankelijk van de persoon, de omstandigheden, de THC-concentratie in cannabis, de wijze van inname, etc. hoe lang er nog sporen terug te vinden zijn van cannabisgebruik. McGilveray [7] meldt dat het aanhouden van een halfwaardetijd van tenminste een week aan de veilige kant is en dat dit wellicht nog verlengd moet worden.

Gezien de consequenties is het belangrijk dat de interpretatie van de uitslagen correct is. Hier moet een goede balans gevonden worden tussen de kans op een vals positieve uitslag en de kans op een vals negatieve uitslag. Gelre Ziekenhuizen houdt vanwege de grote interindividuele verschillen een halfwaardetijd van 14 dagen aan en voor het aantonen van bijgebruik in een justitiële setting een genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio van $\geq 1,5$ conform de literatuur (zie ook Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant Twee Steden Ziekenhuis Tilburg; www.dlidd.nl en het Maasstad Ziekenhuis Rotterdam www.maasstadlab.nl). Voor een goede interpretatie van cannabis bijgebruik is het dus noodzakelijk om minimaal 1x per week, het liefst 2x per week een urinecontrole af te nemen. De interpretatie is als volgt:

Voorwaarde	Uitslag	Interpretatie
Indien 1 analyseresultaat beschikbaar is	De kreatinine concentratie $< 0,1$ mmol/l	Monster is WAARSCHIJNLIJK geen urine
	Cannabis beneden de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine < 2 mmol/l	Resultaat is NIET informatief
	Cannabis beneden de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine ≥ 2 mmol/l	Cannabis is NIET aantoonbaar
	Cannabis boven de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine ≥ 2 mmol/l	Cannabis is WEL aantoonbaar + semi-kwantitatief getal
	Cannabis boven de afkapwaarde en kreatinine concentratie in urine < 2 mmol/l	Cannabis is WEL aantoonbaar
Indien meerdere analyseresultaten bekend zijn binnen 2 weken van elkaar. Niet binnen 2 weken van elkaar, nieuwe uitslag interpreteren als "indien 1 analyseresultaat beschikbaar is"	De genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio daalt	Er is GEEN sprake van bijgebruik
	De genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio stijgt met 0% tot 50% (ratio tussen 1 – 1,5)	Er is VERMOEDELIJK sprake van bijgebruik. Extra metingen zijn noodzakelijk binnen 2 weken
	De genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio stijgt met 50% of meer (ratio $\geq 1,5$)	Er is WEL sprake van bijgebruik
	Binnen 2 weken is de genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio t.o.v. de meting op dag 1 gehalveerd	Er is GEEN sprake van bijgebruik
	Binnen 2 weken is de genormaliseerde cannabis/kreatinine ratio t.o.v. de meting op dag 1 NIET gehalveerd	Er is WEL sprake van bijgebruik

Aangezien alle immunoassays alleen geschikt zijn om ingezet te worden als screeningstechniek hetzij kwalitatief (positief/negatief), hetzij semi-kwantitatief, wordt er een bovengrens gerapporteerd en niet een waarde.

Afkortingen

FPIA	Fluorescence Polarization ImmunoAssay
GC-MS	GasChromatografie MassaSpectrometrie
KFTL	Klinisch Farmaceutisch en Toxicologische Laboratorium
THC	Tetrahydrocannabinol
THCCOOH	metaboliet van Tetrahydrocannabinol



Tabel 3: detectieraam en halfwaardetijd van cannabis in urine (U) en plasma (P) monsters

Referentie	Gebruik	Halfwaardetijd	Detectieraam	Analytische methode (cut-off waarde; component)
Smith-Kielland 2006 [16]	frequent (roken)	16 dagen (THC-COOH, U)	66 dagen (U)	GC-MS (15 mcg/l)
Smith-Kielland 1999 [11]	niet frequent (< 1x/week; roken)	-	4 dagen (U)	GC-MS (15 mcg/l)
	niet frequent (< 1x/week; roken)	-	12 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
	frequent (dagelijks; roken)	-	17 dagen (U)	GC-MS (15 mcg/l)
	frequent (dagelijks; roken)	-	27 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
Gustafson 2004 [4]	0,39 – 14,8 mg THC (oraal)	44,2 - 64 uur (THC-COOH, U)	-	GC-MS (15 mcg/l; THCCOOH)
Verstraete 2004 [2]	joint (1,75% THC), eenmalig	-	34 uur (U)	GC-MS (15 mcg/l; THCCOOH)
	joint (3,5% THC), eenmalig	-	87 uur (U)	GC-MS (15 mcg/l; THCCOOH)
Huestis 1995 [17]	joint (1,75% THC), eenmalig	-	1 - 5 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
	joint (3,5% THC), eenmalig	-	3 - 6 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
Johansson 1989 [3]	joint (15 mg THC) 2x per dag in 2 dagen	4,3 - 12,6 dagen (THC, P)	-	GC-MS (radioactief THC)
Dietz 2007 [18]	metaboliet THCCOOH intraveneus 20 mg	9 - 27 uur (U)	-	GC-MS (15 mcg/l; THCCOOH)
Kelly 1992 [19]	injectie 5 mg THC, niet frequent	-	2 - 3 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
	injectie 5 mg THC, frequent	-	9 - 12 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
Ellis 1985 [12]	gematigde gebruikers	-	18,2 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
	gematigde gebruikers	-	8,7 dagen (U)	IA (100 mcg/l)

Referentie	Gebruik	Halfwaardetijd	Detectieraam	Analytische methode (cut-off waarde; component)
Ellis 1985 [12]	gemiddelde gebruikers	-	32,5 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
	gemiddelde gebruikers	-	15,9 dagen (U)	IA (100 mcg/l)
	volhardende gebruikers	-	33,9 dagen (U)	IA (20 mcg/l)
	volhardende gebruikers	-	14,1 dagen (U)	IA (100 mcg/l)

Referenties:

1. Clinical Drug Testing in Primary Care. Technical Assistance Publication Series 32 SAMSHA; 2012.
2. Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit* 2004;26(2):200-205.
3. Johansson E, Halldin MM, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Terminal elimination plasma half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:273-277.
4. Gustafson RA, Kim I, Stout PR, Klette KL, George MP, Moolchan ET, et al. Urinary pharmacokinetics of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol after controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol administration. *J Anal Toxicol* 2004;28(3):160-167.
5. Kreuz DS, Axelrod J. Delta-9-tetrahydrocannabinol: localization in body fat. *Science* 1973;179(4071):391-393.
6. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001;178:101-106.
7. McGilveray JJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag* 2005;10 Suppl A:15A-22A.
8. Musshoff F, Madea B. Review of biologic matrices (urine, blood, hair) as indicators of recent or ongoing cannabis use. *Ther Drug Monit* 2006;28(2):155-163.
9. Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):352-363.
10. Schwilke EW, Gullberg RG, Darwin WD, Chiang CN, Cadet JL, Gorelick DA, et al. Differentiating new cannabis use from residual urinary cannabinoid excretion in chronic, daily cannabis users. *Addiction* 2011;106(3):499-506.
11. Smith-Kielland A, Skuterud B, Mørland J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol* 1999;23(5):323-332.
12. Ellis GM, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38(5):572-578.
13. Huestis MA, Cone EJ. Differentiating new marijuana use from residual drug excretion in occasional marijuana users. *J Anal Toxicol* 1998;22(6):445-454.
14. Manno JE, Manno BR, Kemp PM, Alford DD, Abukhalaf IK, McWilliams ME, et al. Temporal indication of marijuana use can be estimated from plasma and urine concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol, and 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J Anal Toxicol* 2001;25:538-549.
15. Fraser AD, Worth D. Monitoring urinary excretion of cannabinoids by fluorescence-polarization immunoassay: a cannabinoid-to-creatinine ratio study. *Ther Drug Monit* 2002;24(6):746-750.
16. Smith-Kielland A. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-Delta9- tetrahydrocannabinol: a case with an apparent long terminal half-life. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(2):169-171.
17. Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Detection times of Marijuana metabolites in urine by immunoassay and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1995;19:443-449.

18. Dietz L, Glaz-Sandberg A, Nguyen H, Skopp G, Mikus G, Aderjan R, et al. The urinary disposition of intravenously administered 11-nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit* 2007;29(3):368-372.

19. Kelly P, Jones RT. Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *J Anal Toxicol* 1992;16(4):228-235.

