

Pulmonale konsekvenser af hashrygning

Reservelæge Andreas Klaus Pfeifer &
ledende overlæge Peter Lange

H:S Hvidovre Hospital, Hjerte-Lungemedicinsk Afdeling

Resume

På baggrund af litteraturstudier beskrives pulmonale konsekvenser af hashrygning. Rygning af hash er signifikant korreleret til udvikling af kronisk bronkitis (hoste og opspyt), mens det er uklart, om hashrygning på længere sigt også fører til permanent nedsættelse af lungefunktionen. Resultaterne af epidemiologiske undersøgelser og kasuistikker tyder på, at hashrygere har en øget forekomst af maligne sygdomme i de øvre og nedre luftveje. Hashrygning er beskrevet som årsag til lungeinfektioner med *Aspergillus* hos immunsvækkede patienter, og fælles brug af vandpiber til hashrygning har været medvirkende årsag til smitte med tuberkulose.

Hash har i flere år været det mest udbredte illegale rusmiddel i Danmark [1]. Totalt har forbruget af hash været nogenlunde stabilt igennem de seneste 10-15 år, men de nyeste undersøgelser tyder på, at især flere og flere unge ryger hash. Af en nyligt publiceret undersøgelse af brugen af rusmidler blandt 16-20-årige fremgår det, at næsten 40% af drengene og 30% af pigerne har prøvet at ryge hash, og det skønnes, at op mod 0,5% af de unge i 9.-10.-klasserne har et fast forbrug [2] defineret som rygning flere gange ugentlig. Rygning af hash er også blevet anvendt som behandling af smerter og spasticitet hos patienter med dissimineret multipel sklerose, selv om det er omdiskuteret, om hashrygning har fordele frem for de mere etablerede behandlinger [3].

Sammenlignet med alkohol og andre rusmidler som f.eks. morfika er de fysiske helbredsskadelige effekter af hashrygning mindre. På grund af den specielle inhalationsteknik resulterer hashrygning imidlertid i, at også relativt store mængder af tjære, skadelige gasarter og andre forbrændingsbiprodukter foruden selve det psykostimulerende delta9-tetrahydrocannabinol (THC) aflejres i lungerne [4]. Sammenlignet med cigaretrygerne inhalerer hashrygere dybere og har røgen i længere tid i lungerne for at fremme absorption af THC.

Hashrygere er mere tilbøjelige til at ryge cigaretten helt ned, og da hashcigaretter ikke indeholder filtre, er der gode muligheder for, at lungeponering af eventuelle skadelige substanser er større for hver hashcigaret end for vanlige cigaretter.

I denne artikel gennemgår vi på baggrund af litteraturstudier pulmonale effekter af hashrygning, idet vi fokuserer på de kliniske aspekter.

Metode

Artiklen er baseret på en litteratursøgning i PubMed i perioden fra 1970 til første halvdel af 2005 med søgeordene marihuana og cannabis og på referencer fundet i artiklerne. Under litteraturgennemgangen fandt vi enkelte gode og omfattende engelsksprogede oversigtsartikler, og vi kan specielt anbefale [5] til de af Ugeskriftets læsere, som ønsker at læse mere.

Effekter af hashrygning på luftvejene

Akutte effekter

Man har i flere studier kunnet påvise, at hashrygning, oral indtagelse af hash og inhalation af THC fra en inhalationsaerosol resulterer i bronkodilatation, som for inhalationens vedkommende ses efter ganske få minutter [6, 7]. Mekanismen bag denne bronkodilaterende effekt er ikke endelig afklaret, men der indgår formentlig en virkning på specifikke cannabinoidreceptorer. Disse receptorer er blevet påvist i cellemembranen i aksonerne fra parasympatiske luftvejsnerver, som ligger i tæt kontakt med den glatte bronkiemuskulatur [8]. Den bronkodilaterende effekt ses både hos raske og hos astmatikere, og man har i 1970'erne gennemført en række undersøgelser for at belyse, om den gavnlige bronkodilaterende effekt kan udnyttes terapeutisk ved astma. I de fleste undersøgelser har man tilstræbt en THC-dosis, som er for lav til at fremkalde den stimulerende effekt på centralnervesystemet.

I nogle af disse studier fandt man klinisk gavnlige effekter, mens man i andre studier, hvor man har anvendt en højere dosis, har observeret akut bronkospasme hos nogle af patienterne [9]. Selv om der foregår en del forskning i både endogene cannabinoider og i cannabinoidreceptorer, har der i de seneste år ikke været rapporteret om studier af effekter af THC hos astmatikere [10].

Kroniske effekter

Modsat den tilsyneladende gavnlige akutte bronkodilaterende effekt af THC på luftvejene har man i studier af langtidsbrug af marihuana påvist en række skadelige effekter. Det drejer sig først og fremmest om en høj prævalens af irritative luftvejssymptomer.

I flere større studier kunne man påvise, at personer med dagligt marihuanaforbrug har en øget forekomst af hoste, opspyt, pibende vejrtrækning og natlige opvågninger på grund af trykken i brystet (**Tabel 1**) [11, 12, 15]. Disse symptomer svarer til den øgede forekomst af bronkitissymptomer hos tobaksrygere sammenlignet med hos ikkerygere. I det ene amerikanske studie kunne forfatterne påvise en synergistisk effekt af hash- og tobaksrygning på forekomsten af symptomerne [11].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Vigtigste større undersøgelser af effekten af hashrygning på lungesyntomer og lungefunktion.

Reference	Population	Design	Lungesyntomer	Lungefunktion
[11]	990 yngre voksne i aldersgruppen 15-40 år	Tværsnit	Hashrygere havde signifikant øget forekomst af hoste, opspyt, pibende vejtrækning og åndenød (odds-ratio (OR): 1,5-2, $p < 0,05$)	Mandlige hashrygere havde signifikant lavere værdier for FEV ₁ , FVC og især FEV ₁ /FVC-ratio end mandlige ikkerygere. Effekten af hash er større end effekten af tobak
[12]	349 yngre voksne i starten af 30'erne	Tværsnit	Signifikant øget forekomst af hoste, opspyt, pibende/hvæsende vejtrækning hos hashrygere	Ingen sammenhæng mellem et stort dagligt hashforbrug og FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC-ratio eller diffusionskapacitet. Nedsat funktion af de små luftveje bedømt ved måling af respiratoriske flow ved lavt lungevolumen og luftvejsmodstand
[13]	1.239 yngre voksne, som fik målt lungefunktion flere gange i løbet af 6 år	Longitudinel undersøgelse over 6 år	Hoste, opspyt, hvæsende/pibende vejtrækning forekom hyppigere blandt hashrygere end blandt ikkerygere (OR: 1,5-2, $p < 0,05$)	Nuværende og tidligere hashrygere havde signifikant nedsat FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC-ratio
[14]	255 yngre voksne med en gennemsnitsalder på 33 år fik målt lungefunktionen mindst 2 gange i løbet af 8 år. Af dem var 131 storforbrugere af hash. Opfølgingsundersøgelse af [11]	Longitudinel undersøgelse over 8 år	Ingen registrering af lungesyntomer	Ingen signifikant sammenhæng mellem regelmæssig hashrygning og accelereret fald i FEV ₁ . Ingen additiv effekt af hash og tobak på fald i FEV ₁
[15]	943 yngre voksne med en gennemsnitsalder på 21 år	Tværsnit	Signifikant øget forekomst af symptomer hos hashrygere. Effekt af hash var sammenlignelig med effekt af tobak	Hashrygere havde ligesom tobaksrygere et signifikant nedsat FEV ₁ og FVC
[16]	859 yngre voksne i aldersgruppen 18-26 år fik målt lungefunktionen 3 gange over 8 år. Omkring 50% havde prøvet at ryge hash, 10% røg regelmæssigt hash. Opfølgingsundersøgelse af [13]	Longitudinel undersøgelse over 8 år	Ingen registrering af lungesyntomer	Svag korrelation mellem kumulativt hashforbrug og nedsat FEV ₁ /FVC-ratio ($p < 0,08$). Negativ additiv effekt af hash og tobak på FEV ₁ /FVC-ratio

FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen i første sekund
FVC = forceret vitalkapacitet

Hashrygning og lungefunktion

Resultater vedrørende kroniske effekter af hashrygning på lungefunktionsmål, såsom forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund (FEV₁), forceret vitalkapacitet (FVC) og diffusionskapacitet er noget divergerende. I en af de større undersøgelser kunne forfatterne påvise, at mariuanygning var korreleret til signifikant nedsat FEV₁/FVC- og FEV₁-niveau [11]. I opfølgingsundersøgelsen af denne amerikanske kohorte observerede man et accelereret fald i FEV₁ – det vil sige fund, som tyder på, at hashrygning kan være en risikofaktor for udvikling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) [13]. I en otte-års longitudinel undersøgelse af 1.037 yngre voksne rygere kunne Taylor *et al* påvise et faldende FEV₁/VC-ratio med stigende cannabisforbrug. Påvirkningen fra cannabis var dog mindre udtalt end effekten af tobak, men forfatterne kunne påvise en additiv effekt af begge substanser [16].

Modsat disse fund har man i en anden amerikansk undersøgelse, som omfattede 237 hashrygere med et relativt stort og langvarigt forbrug, ikke kunnet påvise nogen sammenhæng mellem hashrygning og nedsat FEV₁, FVC, diffusionskapacitet og andre sensitive lungefunktionsmål [12]. I samme kohorte så man en klar sammenhæng mellem disse variable og tobaksrygning. I en longitudinel undersøgelse, der forløb over

otte år og omfattede 87 hashrygere og 63 personer, som både røg hash og tobak daglig, 42 tobaksrygere og 63 ikkerygere, kunne man heller ikke påvise nogen sammenhæng mellem et stort dagligt forbrug (tre joints om dagen) og et accelereret fald i lungefunktionen over tid (14).

Lungeinfektioner

Man har i flere undersøgelser påvist, at hashrygning har en negativ effekt på den mukociliære *clearance* (slimtransporten i luftvejene) og på funktionen af de alveolære makrofager [17-19]. Da det drejer sig om vigtige infektionsforebyggende mekanismer, kunne man frygte, at hashrygning disponerede for lungeinfektioner.

Der er også i litteraturen en del kasuistiske meddelelser om øget forekomst af pulmonale infektioner blandt hashrygere. Det drejer sig især om infektioner med opportunistiske bakterier og svampe hos personer med svækket immunforsvar [5, 20, 21].

Hashrygning i sociale sammenhænge kan indebære, at man deler hashpiben med andre. I en nyere undersøgelse fra Australien har man beskrevet en mindre epidemi af lungetuberkulose hos unge mænd, som delte en vandpibe (bong), hvori der blev røget hash [22]. Ved at genbestemme tuber-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kulosebakterien og beskrive forekomsten af klinisk sygdom og af sensibilisering kunne forfatterne sandsynliggøre, at vandpiiben fungerede som vehikel for smitten.

Karcinogene effekter af hashrygning

Mistanken om, at hashrygningen kan spille en ætiologisk rolle for udvikling af kræftsygdomme, har eksisteret i mange år og hviler på flere typer af observationer. Disse spænder fra kasuistiske meddelelser om forekomst af maligne neoplasmer hos yngre hashrygere, epidemiologiske observationer, kemiske studier af hashrøgens bestanddele og laboratoriestudier, hvor man har anvendt celle- og dyremodeller til at belyse karcinogeniteten af kondensat fra hashrøg [5].

Resultater af kemiske analyser har vist, at røgen, som opstår, når hash forbrændes, indeholder adskillige karcinogene stoffer, ligesom røg fra almindelige cigaretter gør. Imidlertid forekommer der aromatiske kulbrinter (PAH) i betydelig højere koncentration i hashrøg end i almindelig tobaksrøg [23]. I overensstemmelse med dette har man i eksperimentelle studier af kondensat fra marihuanarøg påvist mutagene effekter i bakterier og i mus [24, 25]. Oveni kommer, at hashrygere er mere eksponerede end tobaksrygere på grund af manglende brug af filtre og det specielle rygemønster med den relativt lange holden vejret efter inhalationen [26].

Kræft i lunger og luftveje er forholdsvis sjældent hos mennesker under 45 år. Der er dog i talrige kasuistikker og i flere små undersøgelser fundet et uforholdsmæssigt højt antal luftvejstumorer hos unge patienter, der havde et fast hashforbrug [27-29]. Der er imidlertid relativt få store epidemiologiske studier, hvori der fokuseres på mulige karcinogene effekter af hash. I en stor kohorteundersøgelse af næsten 65.000 personer, som blev fulgt i op til 14 år, kunne man ikke påvise nogen sammenhæng mellem kumuleret hashforbrug og risikoen for at få lungekræft og andre tobaksrelaterede cancerformer [30]. Denne undersøgelse er imidlertid blevet kritiseret for kun at medtage unge personer (gennemsnitsalderen var 43 år), idet alderssammensætningen kunne være medvirkende til, at man ikke havde store chancer for at vise en eventuel karcinogen effekt, da de fleste tobaksrelaterede cancere opstår langt senere i livet.

I et case-kontrol-studie har man sammenlignet 173 patienter med planocellulært karcinom i hoved- og halsregionen med en gruppe af 176 raske personer, som blev matchet efter alder og køn. I en regressionsanalyse, hvor man inddrog tobaksrygning, alkoholforbrug, passiv rygning, uddannelse m.m. kunne man påvise, at rygning af hash var korreleret med en ca. 2,5 gange højere statistisk signifikant risiko for at få kræft [31]. Der var en vis dosis-respons mellem forbrugets størrelse og risikoen for at få kræft og en meget stærk synergi mellem hashrygning og tobaksrygning, idet rygere af begge substanser havde en risikoøgning på 36 gange i forhold til ikkerygere. Disse resultater er dog i en vis modstrid med resultaterne fra en helt ny case-kontrol-undersøgelse, der om-

fattede 405 personer med mundhulecancer og 615 kontrolpersoner. I denne undersøgelse kunne der ikke påvises nogen sikker korrelation mellem hashrygning og cancerforekomst i mundslimhinden [32].

Man må således konkludere, at selv om det ud fra biologiske og mekanistiske overvejelser må anses for at være endog meget sandsynligt, at hashrygning kan føre til øget forekomst af kræft i mund, hals og luftveje, har dette været svært at påvise i epidemiologiske sammenhænge, måske fordi man overvejende har studeret yngre personer.

Andre effekter af hashrygning

Spontan pneumothorax og pneumomediastinum er blevet kasuistisk beskrevet blandt hashrygere [33, 34]. Man forestiller sig, at rygeren på grund af selve rygemåden, hvor man efter inhalation af røgen holder vejret og udøver en Valsalvas manøvre med lukket glottis (for at øge passagen af THC over alveolemembranen), kan påføre sine egne lunger disse »barotraumer« på grund af trykstigningen i alveolerne. Denne rygemåde er formentlig også årsag til udvikling af bulløs lungesygdom i overlapperne hos hashrygere [35].

Konklusion

Rygning af hash har en række helbredsmæssige konsekvenser for lungerne. Det er velunderbygget, at det kan føre til påvirkning af slimhinden i de store luftveje med udvikling af kronisk bronkitis (hoste og opspyt) til følge, mens det er mindre afklaret, om hashrygning også fører til permanent nedsættelse af lungefunktionen og dermed til KOL. Da røgekondensat fra hashpiber og hashcigaretter indeholder kendte karcinogener, er det overordentlig sandsynligt, at hashrygere har en øget risiko for at få kræft i lunger og øvre luftveje. Den specielle rygeteknik, hvor rygeren efter inhalation holder vejret længe og foretager en Valsalvas manøvre, øger risikoen for at der udvikles bulløs lungesygdom. Da hash ofte er forurenset med mikroorganismer, især svampe, kan rygning hos immunsvækkede personer føre til lungeinfektioner, og det er beskrevet, at fællesbrug af hashpiber kan medvirke til overførsel af tuberkulosesmitte.

Korrespondance: *Peter Lange*, Hjerte-Lungemedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.lange@hh.hosp.dk

Antaget: 29. august 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Alkohol og Narkotikamisbruget 1996. Forebyggelse og sundhedsfremme, nr. 9, 1997.
2. MULD undersøgelsen, 2201. www.cancer.dk/resources/muldrapport/juli2005.
3. Smith PF. Cannabinoids in the treatment of pain and spasticity in multiple sclerosis. *Curr Opin Invest Drugs* 2002;6:859-64.
4. Wu TC, Taskin DP, Djahed B et al. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988;318:347-51.
5. Taskin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:43-61.
6. Vachon L, Fitzgerald MX, Solliday NH et al. Single-dose effect of marijuana smoke. *N Engl J Med* 1973;288:985-9.

- Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral [DELTA]9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:420-8.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-4.
- Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ et al. Bronchial effects of aerosolized [DELTA]9-tetrahydrocannabinol in healthy and subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:57-65.
- Palmer SL, Khanolkar AD, Makriyannis A. Natural and synthetic endocannabinoids and their structure-activity relationships. *Curr Pharm Design* 2000;6:1381-97.
- Bloom JW, Kallenborn WT, Paoletti P et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987;295:1516-8.
- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual, heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:209-16.
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:132-7.
- Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill D et al. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age: a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:141-8.
- Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE et al. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* 2000;95:1669-77.
- Taylor RD, Fergusson DM, Milne BJ et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002;97:1055-61.
- Gong Jr, H Fligiel S, Tashkin DP et al. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:142-9.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH et al. Visual and pathologic evidence of injury to the airway of young marijuana smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:928-37.
- Roth MD, Whittaker K, Salehi K et al. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *J Neuroimmunol* 2004;147:82-6.
- Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM et al. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* 1988;94:432-3.
- Sutton S, Lum BL, Torti FM. Possible risk of invasive pulmonary aspergillosis with marijuana use during chemotherapy for small cell lung cancer. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:289-91.
- Munckhof WJ, Konstantinos A, Wamsley M et al. A cluster of tuberculosis associated with use of a marijuana water pipe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:860-5.
- Lee ML, Novotny M, Bartle KD. Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem* 1976;48:405-16.
- Wehner FC, van Rensburg SJ, Thiel PG. Mutagenicity of marijuana and Transkei tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 1980;77:135-42.
- Cottrell JS, Sohn SS, Vogel WH. Toxic effects of marijuana tager on mouse skin. *Arch Environ Health* 1973;26:277-8.
- Tashkin DP, Gliederer F, Rose J et al. Effects of varying marijuana smoking profile on deposition of tar and absorption of CO and delta-9-THC. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:651-6.
- Taylor FM. Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen: a retrospective analysis of a community hospital population. *South Med J* 1988;81:1213-6.
- Donald PJ. Advanced malignancy in the young marijuana smoker. *Adv Exp Med Biol* 1991;288:33-56.
- Fung M, Gallagher C, Machtay M. Lung and aero-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori* 1999;85:140-2.
- Sidney S, Beck JE, Tekawa IS et al. Marijuana use and mortality. *Am J Pub Health* 1997;87:585-90.
- Zhang Z-F, Morgenstern H, Spitz MR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Can Epidemiol Biomarker Prev* 1999;8:1071-9.
- Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C et al. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer research* 2004;64:4049-54.
- Feldman AL, Sullivan JT, Passero MA et al. Pneumothorax in polysubstance abusing marijuana and tobacco smokers: 3 cases. *J Subst Abuse* 1993;5:183-6.
- Mattox KL. Pneumomediastinum in heroin and marijuana users. *JACEP* 1976;5:26-8.
- Johnson MK, Smith RP, Morrison D et al. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000;55:340-2.

Kredsløbsmonitorering af kritisk syge patienter med »pulse contour cardiac output«-systemet

Reservelæge Arash Afshari, afdelingslæge Anders Perner & klinikchef Jan Bonde

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Anæstesiologisk Klinik 4013 og Intensiv Terapi Klinik 4131

Kritisk syge patienter har ofte kredsløbsinsufficiens, som kan være forårsaget af hypovolæmi, perifer kardilatation, hjerteinsufficiens eller kombinationer heraf. Disse forandringer er hyppigt følgetilstande til systemisk infektion – sepsis eller septisk shock. Kredsløbsbehandlingen af disse patienter omfatter indgift af væske, vasokonstriktorer og inotropika. For at optimere denne behandling anvendes der ud over klinisk observation og måling af puls og blodtryk, en række invasive

monitoreringsmetoder, der kan vejlede klinikerne i vurderingen af intravaskulær volumenstatus, perifer kartering og hjertets kontraktile egenskaber.

Anvendelsen af specifikke monitoreringsmodaliteter har endnu ikke vist sig at kunne reducere hverken morbiditeten eller mortaliteten blandt kritisk syge patienter. Den ideelle metode bør kunne bestemme hjertets minutvolumen, kontraktilitet og *preload* samt kroppens forbrug af ilt ved måling af O₂-saturationen i centralt venøst blod.

Ved valg af monitoreringsstrategi indgår der derfor en række faktorer: præcision, nøjagtighed og reproducerbarhed, risici, metodens praktiske anvendelighed herunder behovet for uddannelse og anskaffelsespris og løbende driftsomkostninger.

I det efterfølgende beskrives et relativt nyt monitorerings-