

Mycket stora hälsovinster med att förhindra ungas tobaksdebut

NIKOTIN, ALKOHOL OCH OPIOIDER SAMVERKAR VID BEROENDEUTVECKLING

Matz Larsson,
docent, överläkare,
hjärt-lungfysiologi-
ska kliniken, Universi-
tetssjukhuset Örebro;
Kliniskt centrum för
hälsofrämjande vård,
Lunds universitet
● larsson.matz@gmail.com

Beroendesjukdom är en förvärvad, kronisk förändring av bland annat hjärnans belöningssystem [1]. I DSM-5 sammanförs beroende och missbruk under diagnosen »Substanssyndrom« [2, 3], och svårighetsgraden beräknas via 11 kriterier. Uppfylls 2-3 kriterier klassas svårighetsgraden som lindrig, vid 4-5 som måttlig och vid mer än 5 kriterier som svår:

- Tolerans (påtagligt ökad mängd behövs för att nå effekt eller minskad effekt vid fortsatt bruk).
- Typiska abstinenssymtom eller fortgående bruk för att hejda sådana.
- Drogen används i större mängd alternativt längre tid än vad som avsågs, det vill säga kontrollförlust föreligger.
- Önskan alternativt misslyckade försök att minska intaget.
- Avsevärd tid går åt att skaffa, konsumera eller återhämta sig från bruket.
- Viktiga sociala aktiviteter påverkas/försummas.
- Bruket fortgår trots vetskap om skadeeffekterna.
- Upprepat bruk som gör att individen misslyckas med att uppfylla skyldigheter på arbetet, i skolan eller hemmet.
- Upprepat bruk i situationer där det medför betydande risker för fysisk skada.
- Sug/begär efter substansen.
- Fortsatt bruk trots återkommande problem av social natur på grund av drogeffekterna.

Patologin är mångfasetterad, och om ett substanssyndrom föreligger ökar sannolikheten för ytterligare ett [4]. Risken att utveckla heroinberoende är dubbelt så stor vid alkoholberoende, trefaldigt ökad för cannabismissbrukare, 15-faldigt för kokainmissbrukare och 40-faldigt för missbrukare av receptbelagda substanser [4]. Denna litteraturöversikt fokuserar på substanssyndrom rörande nikotin, alkohol och opioider. Alla tre är vanligt förekommande, ger stor påverkan på folkhälsan samt har en omfattande legal användning.

NIKOTIN OCH ALKOHOL

Sociala faktorer har stor betydelse när människor utvecklar beroende av såväl alkohol som tobak. För att eliminera sociala faktorer betydelse och belysa hur alkohol och nikotin är associerade med varandra vid beroendeutveckling är djurmodeller av stort värde [5].

Djurstudier

Alkohol och tobak interagerar farmakologiskt och orsakar korstolerans. Nikotin potentierar alkoholens belöningsstimulering via indirekta effekter på mesokortikolimbiska dopaminerga systemet [6]. Nikotin-

acetylkolinreceptorer (nAChR) (»nikotinreceptorer«) binder den endogena signalsubstansen acetylkolin. Denna receptortyp är även den viktigaste måltavlan för nikotin. Dessa receptorer har en viktig roll vid utveckling av beroende då de påverkar många nervförbindelser i hjärnans belöningssystem, till exempel glutamaterg, GABA-erg och dopaminerg signalöverföring [7-9]. Aktivering av nikotinreceptorer kan på-

»Aktivering av nikotinreceptorer kan påverka konsumtionen av alkohol hos försöksdjur ...«

verka konsumtionen av alkohol hos försöksdjur [10]. Nikotininjektioner under »tonårsperioden« ökade exempelvis vuxna råttors alkoholkonsumtion [11]. I likhet med flertalet beroendeframkallande substanser kan nikotin och alkohol framkalla en ökning av dopaminutsläpp i nucleus accumbens (NAc) som anses vara betydelsefull vid beroendetillstånd [8]. Samtidig administrering av etanol och nikotin gav en additiv effekt på dopaminutsläpp [12]. I kombination kunde nikotin och etanol framkalla förändringar i nAChR, men inte när endast ena substansen tillfördes, talande för att samtidig administrering ger mer än bara en additiv effekt på nAChR-modulering [13].

Bara några minuter efter nikotintillförsel blev ni-

HUVUDBUDSKAP

- Nikotin, alkohol och opioider interagerar vid beroendeutveckling och avvänjning.
- Nikotin kan fungera som inkörsport till alkohol- och opioidberoende.
- Nikotin och alkohol används ofta i kombination.
- Nikotin kan öka tillfredsställelsen av alkoholförtäring och vice versa.
- Storkonsumenter av alkohol får mer nikotinabstinens och har sämre odds vid rökstoppsförsök.
- Behandling av tobaksberoende blir mer framgångsrik om insatser görs mot alkoholbruket.
- Tobaksrökning är associerad med en ökad risk att utveckla beroende av opioider.
- Vid tobaksrökning behövs högre opioiddoser för smärtlindring, och avvänjning från opioider försvåras.

kotinreceptorerna mindre känsliga, vilket bland annat minskade hämningen av dopaminneuron. Nikotin ökade rättornas svar på en liten belöning (föda) jämfört med en större men fördröjd belöning [14]. Vid upprepad tillförsel av nikotin förblev impulsiviteten hög oberoende av nikotindosen, och impulsiviteten kvarstod [14]. Åtta månader efter avbruten nikotintillförsel kvarstod ökad impulsivitet och risktagande, talande för en livslång beteendepåverkan [15].

Kliniska och prekliniska studier talar för att nikotin stimulerar en utveckling av korstolerans [16-18].

Man har även observerat fördröjd alkoholabsorption (långsammare initial ökning av alkoholhalten i blodet) hos dagliga rökare vid exponering för nikotin, jämfört med placebo; nikotin tycks bromsa ventrikelns tömning på ett dosberoende vis hos både råttor och människa [19,20].

Människa

Stor sjukdomsburda var för sig. Hälften av de som röker dör av sin rökning [21,22], och rökare dör i genomsnitt 10 år i förtid [23]. Antalet tobaksrelaterade dödsfall i Sverige uppskattas till 12 000 per år [24].

Stor alkoholkonsumtion är associerad med högt blodtryck, GI-blödningar, sömnstörningar, depression, hjärnblödning, levercirros, flera cancerformer, olyckshändelser och våldsrelaterade skador. Alkoholrelaterade dödsfall förkortar individens potentiella livslängd med i genomsnitt 30 år [20].

Sjukligheten ökar vid kombinerat bruk. Samtidig användning av alkohol och tobak ökar förekomsten av huvud- och halscancer, cirros och pankreatit [6, 22]. Separat bruk av alkohol eller cigaretter var förknippat med 6 till 7 gånger ökad risk för oral cancer, medan kombinerat bruk ökade risken 300 gånger [25]. Tobaksrelaterad sjukdom är den vanligaste orsaken till sjukdom och död bland alkoholberoende personer [26]. Av personer som vårdats för alkoholproblem dog 49 procent av en rökingsrelaterad sjukdom, och vid opioidberoende var andelen tobaksrelaterade dödsfall 42 procent, det vill säga fler avled till följd av tobaksrökning än av separat alkohol- eller opioidbruk i den studerade kohorten [27]. Kombinerat bruk av alkohol och tobak har dessutom en stark association till psykisk ohälsa [28].

Nikotin och alkohol används ofta i kombination. Nikotin kan öka nöjet/tillfredsställelsen av alkoholförtäring [6]. Individer som dricker för mycket alkohol kan uppskatta nikotin för att det bevarar den ångestdämpande effekten av alkohol, samtidigt som vissa icke njutbara effekter, till exempel sederingen av alkohol, lindras [29,30]. Ökad aktivitet i dopaminerga neuron upplevs vanligen som positiv och stimulerande. Sådana förändringar i synapsen kan skapa drogrelaterade inlärningstillstånd, göra att individen kopplar njutning/belöning från nikotin till en viss miljö, sysselsättning eller upplevelse [31, 32]. Många patienter vittnar om att rökbegäret ökar vid till exempel kaffedrickning, telefonering och bakom ett glas vin. Tobaksbolag har utnyttjat sambanden mellan alkohol och tobak i sin marknadsföring, till exempel arrangerat gemensamma kampanjer med alkoholföretag [33].

Nikotinbruk är associerat med ökad alkoholkonsumtion, berusningsdrickande och större risk att ut-

veckla alkoholberoende [6,34]. Omvänt är alkohol ofta med i bilden när ungdomar testat tobak [6, 35]. Bland alkoholberoende individer är prevalensen av rökare mycket hög [6].

Samband mellan snusning och alkohol är mindre belysta. I en svensk elevenkät från 1998 var erfarenhet av alkoholerusning kopplad till ca 10 gånger större sannolikhet att vara snus användare; att vid något tillfälle ha testat en olaglig drog var dubbelt så vanligt bland snus användare [36]. Detta ändrades inte väsentligen efter justering för sociala bakgrundsdata. Hos dem som kombinerade snusning med rökning noterades en allmänt ökad tendens att ta risker, till exempel osäkert sex i samband med alkoholdrickande, framförande av fordon med alkohol i kroppen samt skolk och aggressioner [36].

En annan svensk studie rapporterade att ca 20 procent av pojkarna använde snus, och mer än två tredjedelar av snus användarna var också cigarettrökare [37]. Uppskattad genomsnittlig alkoholkonsumtion var 5-10 gånger högre bland tobaksbrukare. Snusande ungdomar konsumerade mer alkohol än rökare. Gruppen renodlade snusare hade dubbelt så många högkonsumenter av alkohol som gruppen med renodlade rökare (bara pojkar analyserades). Även en finsk skolenkät visade att snus användning var associerad med såväl cigarettrökning som alkoholkonsumtion [38].

Alkohol gör det svårare bli rökfri. Individer som tidigare haft alkoholproblem har svårare att upprätthålla rökstopp och upplever mer abstinenssymtom [39-41]. Alkohol användning efter rökstopp är en mycket vanlig orsak till återfall. Associationen tycks vara starkast de första veckorna efter rökstopp; 25 dagar efter rökstopp sågs den inte längre [42].

Alkoholrådgivning i samband med rökavvänjning. Behandling av tobaksberoende kan bli mer framgångsrik om parallella insatser görs mot alkohol [43]. I en

»Behandling av tobaksberoende kan bli mer framgångsrik om parallella insatser görs mot alkohol ...«

randomiserad studie fick storkonsumenter av alkohol i interventionsgruppen utöver 4 veckors rökavvänjning även beteenderåd kring alkohol. Detta gav minskad alkoholkonsumtion samt större grad av rökfrihet, dock bara under de första veckorna [44]. Bland unga vuxna med benägenhet att berusningsdricka resulterade ett tillägg av alkoholrådgivning i att dubbelt så många var rökfria [45]. Bland storkonsumenter av alkohol som anlätade en rökavvänjningslinje (dvs telefonråd) sågs en blygsam men signifikant ökad rökfrihet (13,5 procent mot 10,3 procent) när kortfattad alkoholrådgivning ingick [46].

Evidens börjar även komma för att behandla tobaksberoende vid insatser mot alkohol [39,47].

FAKTA 1. Alkohol- och tobaksanvändning hos ungdomar och vuxna

UNGDOMAR

Hos unga vuxna ökade rökning sannolikheten att uppfylla farliga alkoholkriterier 16-faldigt; skadligt bruk av alkohol var ca 5 gånger vanligare.

Berusningsdrickande var särskilt vanligt bland unga tillfällighetsrökare och 16 gånger vanligare jämfört med unga icke-rökare [6, 35].

Kombinerad alkohol- och tobaksanvändning brukar ofta öka stegvis under tonåren och vanligen nå en topp vid 25 års ålder [48], men rökare fortsätter ofta att dricka stora mängder alkohol även när ungdomsåren är förbi [49].

Det är vanligt att tonåringar experimenterar och sammanblandar sin konsumtion av nikotin och alkohol på olika vis [50].

VUXNA

Rökare är mer benägna att konsumera alkohol, göra så dagligen och dricka större mängder.

De uppfyller oftare kriterierna för berusningsdrickande, farligt drickande och skadligt bruk av alkohol [6].

Daglig rökning är associerad med svårare alkoholberoende och ökade symtom vid alkoholabstinens [6, 51]. Rökning är korrelerad till större alkoholkonsumtion även hos individer som inte uppfyller kriterierna för alkoholberoende [6]. Nikotin påverkar tendensen till alkoholöverkonsumtion tydligast hos män [52].

Framtida forskning om nikotin och alkohol

Dopaminsystemet är nedreglerat vid såväl alkoholberoende som andra substansberoenden. Vareniklin är ett läkemedel mot rökavvänjning som genom sin partiella agonistiska effekt på centrala nikotinergera acetylkolinreceptorer höjer dopaminnivåerna något. Bupropion skapar dopamin- och noradrenalinupptagshämning. Båda läkemedlen kan således öka dopamins inflytande i hjärnan, men via olika mekanismer.

Vareniklin kan bidra till sänkt alkoholkonsumtion vid alkoholberoende [53, 54]. För närvarande studeras om tillägg av bupropion kan potentiella den effekten (Helga Lidö, Göteborg, pers medd, 2020).

Daglig rökning bland ungdomar är associerad med negativa psykosociala faktorer och ökad sannolikhet för tidigt alkoholbruk, men snus användning är betydligt mindre studerad [47]. Den i Sverige utbredda användningen av snus ger en unik möjlighet att studera hur rökfri tobak är associerad med alkoholanvändning. Eftersom snusning ökar kraftigt bland flickor vore det intressant att studera samband hos kvinnor mellan snusning och alkoholanvändning. Det behövs mer kunskap om förhållandet mellan ålder, kön, olika livsstilar och användning av tobak- och alkoholprodukter [38]. Rökstoppsprojektet (inklusive snus och e-cigaretter) (www.rokstoppsprojektet.org) är en nationell forskningsdatabas kring tobaksavvänjning. Ett av dess mål är att få ökad kunskap om tobaksavvänjning till sårbara grupper, inte minst till individer med substansbrukssyndrom.

NIKOTIN OCH OPIOIDER

Det finns många neurobiologiska och kliniska kopplingar mellan nikotin- och opioidberoende [55, 56].

Djurstudier

Direkta smärthämmande effekter av nikotin och tobaksrök har påvisats [56, 57]. Initialt frigör nikotin endogena opioider (endorfiner) [58-61] och aktiverar dessutom smärthämmande banor i ryggmärgen via frisättning av noradrenalin. Det råder i stort konsensus om att den smärthämmande effekten av niko-

tin involverar aktivering av nAChR. Dessa receptorer återfinns i CNS, autonoma ganglier, neuromuskulära synapser och i flera icke-neuronala vävnader [62]. Förutom aktivering av nAChR anses nikotinet smärtdämpande effekt uppkomma via verkan på opioida my-receptorer [58, 63]. Saknas den opioida my-receptorn genom genetisk modifikation uteblir nikotinet smärthämmande effekt [64]. Opioider och nikotin stimulerar hjärnans belöningssystem på relativt likartade sätt. Detta inkluderar nAChR, liksom dopaminerga och cannabinoida system [55, 65, 66], vilket kan förklara att rökning ökar opioidanvändning samtidigt som användning av opioider förstärker rökbegäret [67].

Människa

Risken för opioidberoende tycks öka när opioider kombineras med nikotin [68, 69]. Det finns stark evidens för att samordnad behandling av tobaksberoende och narkotikamissbruk förbättrar resultatet [55]. En metaanalys visade att sannolikheten att uppnå långvarig avhållsamhet från alkohol och illegala droger ökade med 25 procent när rökavvänjning ingick i behandlingen [70]. Dock har samordnad behandling sällan diskuterats och än mindre praktiserats [55, 71].

Utförda humanstudier har i huvudsak inkluderat opioidberoende personer som behandlats med metadon. Vid sådan behandling har dos-responssamband påvisats, det vill säga vid ökning av metadontillförseln ökade rökningen [72]. Omvänt ökade opioidberoende individer sin självadministrering av metadon efter att de hade rökt eller intagit ett 4 mg nikotintuggummi [73].

Opioider kan fungera som ersättning när nikotin inte finns tillgängligt, och nikotin kan i viss mån kompensera för upphörd opioidtillförsel [74]. Samanvändning leder till ökat bruk av det ena eller ofta båda ämnena [74]. Brukaren lär sig att samtidigt användning ger en förlängning eller förstärkning av den upplevelse som båda droger separat kan ge, och dessutom uppstår korstolerans - användaren tål och eftersträvar allt högre doser av såväl nikotin som opioid. Nämnade faktorer gör det svårare att bryta beroendet av båda dessa substanser [1, 75].

Röken från tobak innehåller polycykliska aromatiska kolväten som inducerar snabbare metabolism av vissa opioider [76]. Efter rökstopp kan denna mekanism leda till överdosering genom en långsammare opioidmetabolism [77]. Ex-rökare som behandlas med nikotinläkemedel, vilka inte producerar polycykliska aromatiska kolväten, brukar ändå hamna på liknande opioidnivåer, vilket indikerar att det finns andra biologiska mekanismer för korstolerans [55, 66].

SMÄRTA OCH RÖKNING

Akut smärtdämpning av nikotin

Den vetenskapliga litteraturen ger en blandad bild vad gäller rökning relaterad analgesi hos människa. Den kan bero på olika nikotindosering, könsskillnader eller vilka smärtestimuli som användes i studierna [56]. Vissa studier indikerar att smärtsvaret kan vara relaterat till rökningens status. Vid nikotintillförsel har personer med pågående rökning fått större effekt (höjd smärtröskel) av nikotinet jämfört med icke-rökare. De antinociceptiva effekterna av rökning kan även vara indirekta, till exempel betingas av psykologiska faktorer [56]. Rökningens smärthämmande effekt kan

möjligen ökas genom samtidig konsumtion av koffein [78] eller sackaros [79]. Trots nikotins smärtstillande effekt tycks rökare med smärtsamma tillstånd, till exempel under postoperativ vård, behöva mer smärtstillande läkemedel än icke-rökare [56].

Nikotinanvändning kan bidra till kronisk smärta

Vid kronisk nikotinexponering uppstår tolerans mot de smärtstillande effekterna, och studier har pekat på rökning som en riskfaktor för debut av eller förvärrade smärtbesvär [66]. Jämfört med icke-rökare får rökare i större utsträckning behandling med opioider mot smärta [55, 66]. Det råder brist på evidens kring effekten av rökavvänjning vid kroniska smärttillstånd [80]. Kronisk exponering för nikotin (eller möjligen annan komponent i tobaksrök) kan sannolikt sensibilisera smärtreceptorer, minska smärttolerans och öka medvetenhet om smärta och därmed öka behovet av smärtstillande medel [81, 82].

Smärta som motiv för rökning

Vissa rökare kan sannolikt bli motiverade att använda tobak på grund av smärta, och en del forskare har föreslagit att vissa individer kan rekommenderas att bibehålla tobaksrökning och förbli i sitt nikotinberoende för att undvika och/eller uppnå lindring av smärta [56, 83]. Man har kunnat påvisa en dos-responsrelation mellan antalet cigaretter per dag och smärtans svårighetsgrad [84]. Detta samband mellan smärta och rökning kan återspegla både att tobak används för att hantera smärta och att rökningen bidrar till utveckling och förvärring av smärtsamma tillstånd. Det vill säga: orsaksriktningen är oklar. De komplexa sambanden mellan kronisk smärta och nikotin har diskuterats mer utförligt av Ditre och medarbetare [56].

Mest studerade är smärtor i ländryggen. Den huvudsakliga förklaringen till sambandet är diskdegeneration på grund av nedsatt nutrition, i sin tur orsakad av kolmonoxidinducerad anoxi tillsammans med kärlförändringar [85]. Toxiska substanser som kolmonoxid kan skada blodkärlens endotel och därmed syreförsörjningen [86]. Nikotin kan påskynda degeneration av mellankotskivor genom att ge upphov till cellskador i nucleus pulposus och anulus fibrosus och/eller påverka metabolismen i disken [87, 88]. Dess-

utom verkar diskdegeneration bland cigarettbrukare vara svårare än hos icke-rökare [89]. Nikotininducerad diskdegeneration tycks kunna repareras efter rökstopp [90]. Fakta 2 visar exempel på tillstånd där smärta/smärtupplevelse har påvisad eller misstänkt association till rökning.

Rökning ses ofta som mindre problematisk och får ofta lägre behandlingsprioritet än opioidberoende, trots att tobaksrökning är en betydligt vanligare dödsorsak med ca 12 000 tobaksrelaterade dödsfall per år i Sverige [24]. Opioider uppges orsaka ca 500 dödsfall per år [91]. Väntetiderna för behandling mot läkemedelsberoende, och särskilt mot beroende av opioider, har ökat i Sverige [92].

En metaanalys av rökavvänjningsinsatser riktade till narkotikaberoende individer visade ringa effekt, men studierna var få och bortfallen stora, och fler studier behövs enligt författarna [93]. Det finns påtaglig evidens för samtidig behandling av båda beroenden hos opioidberoende rökare; däremot är det inte klart när under behandlingsskedet (samtidigt, kort efter, långt efter) som rökavvänjning bäst initieras [55].

KONKLUSION

Djurexperimentella data och studier på människa talar för att användning av mer än en drog kan påskynda och förstärka beroendeutveckling. Nikotin är ofta den första drogen som ungdomar testar. Att fördröja och helst förhindra tobaksdebut bland unga, särskilt rökning, ger mycket stora hälsovinster. En färsk svensk studie visade att en signifikant minskning av rökning noterades bland elever i årskurs 9 efter implementering av en skoltobakspolicy, medan snusningen inte hade påverkats [94]. Litteraturoversikten om tobak, alkohol- och opioidberoende talar dock för att forska och utveckla prevention mot alla former av nikotin. Kraftfulla samhällsinsatser i linje med WHO:s tobakskonvention kan minska nikotinberoende, tobaksrelaterad sjukdom och död. Bonus kan bli en minskad prevalens av alkohol- och opioidberoende, vilket bör vägas in när samhällets tobakspolitik utformas. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har mottagit ekonomiskt stöd från Läkare mot tobak.

Citera som: *Läkartidningen*. 2022;119:20212

FAKTA 2. Kroniska smärttillstånd med association till rökning och/eller nikotin [56]

- Lumbago
- Ischias
- Huvudvärk, ospecificerad
- Hortons huvudvärk (även av långvarig passiv rökning)
- Reumatoid artrit
- Fibromyalgi
- Smärta i munnen/tandvärk
- Dyspepsi
- Menssmärta
- Bäckensmärta vid graviditet
- Smärttillstånd i temporo-mandibularleden
- Osteoartrit-smärta
- Sicklecellanemi
- Hivrelaterad kroppssmärta

REFERENSER

- Kohut SJ. Interactions between nicotine and drugs of abuse: a review of preclinical findings. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(2):155-70.
- Hasin DS, O'Brien CP, Auriaacomb M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):834-51.
- Agerberg M. DSM-5: Ny diagnos ersätter missbruk och beroende. *Läkartidningen*. 2013;110:CHLR.
- Crummy EA, O'Neal TJ, Baskin BM, et al. One is not enough: understanding and modeling polysubstance use. *Front Neurosci*. 2020;14:569.
- Tarren JR, Bartlett SE. Alcohol and nicotine interactions: pre-clinical models of dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(2):146-54.
- McKee SA, Weinberger AH. How can we use our knowledge of alcohol-tobacco interactions to reduce alcohol use? *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:649-74.
- Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2013;137(1):22-54.
- Hendrickson LM, Guildford MJ, Tapper AR. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: common molecular substrates of nicotine and alcohol dependence. *Front Psychiatry*. 2013;4:29.
- de Kloet SF, Mansvelder HD, De Vries TJ. Cholinergic modulation of dopamine pathways through nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol*. 2015;97(4):425-38.
- Leão RM, Cruz FC, Vendruscolo LF, et al. Chronic nicotine activates stress/reward-related brain regions and facilitates the transition to compulsive alcohol drinking. *J Neurosci*. 2015;35(15):6241-53.
- Kempainen H, Hyytiä P, Kianmaa K. Behavioral consequences of repeated nicotine during adolescence in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):340-9.
- Tizabi Y, Bai L, Copeland RL Jr, et al. Combined effects of systemic alcohol and nicotine on dopamine release in the nucleus accumbens shell. *Alcohol Alcohol*. 2007;42(5):413-6.
- Ribeiro-Carvalho A, Lima CS, Filgueiras CC, et al. Nicotine and ethanol interact during adolescence: effects on the central cholinergic systems. *Brain Res*. 2008;1232:48-60.
- Dallery J, Locey ML. Effects of acute and chronic nicotine on impulsive choice in rats. *Behav Pharmacol*. 2005;16(1):15-23.
- Lekholm J. Nicotine sensitization and the effects of extended withdrawal - behavioral, neurochemical and electrophysiological studies in the rat [avhandling]. Göteborg: Göteborgs universitet; 2016.
- Taslim N, Soderstrom K, Dar MS. Role of mouse cerebellar nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) $\alpha(4)\beta(2)$ - and $\alpha(7)$ subtypes in the behavioral cross-tolerance between nicotine and ethanol-induced ataxia. *Behav Brain Res*. 2011;217(2):282-92.
- de Fiebre CM, Collins AC. A comparison of the development of tolerance to ethanol and cross-tolerance to nicotine after chronic ethanol treatment in long- and short-sleep mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;266(3):1398-406.
- Oliver JA, Blank MD, Van Rensburg KJ, et al. Nicotine interactions with low-dose alcohol: pharmacological influences on smoking and drinking motivation. *J Abnorm Psychol*. 2013;122(4):1154-65.
- Perkins KA, Sexton JE, DiMarco A, et al. Subjective and cardiovascular responses to nicotine combined with alcohol in male and female smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119(2):205-12.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost - United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(37):866-70.
- Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer*. 1997;17(1):1-60.
- Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, et al. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health*. 2006;29(3):193-8.
- Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
- Registeruppgifter om tobaksrökningens skadeverknings Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. Artikelnr 2014-3-4.
- Zheng T, Boyle P, Zhang B, et al. Tobacco use and risk of oral cancer. In: Boyle P, Gray N, Heningfield J, et al (editors). *Diagnos. Science, policy and public health*. Oxford: Oxford University Press 2004. p. 399-432.
- Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, et al. Mortality following inpatient addictions treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA*. 1996;275(14):1097-103.
- Callaghan RC, Gatley JM, Sykes J, et al. The prominence of smoking-related mortality among individuals with alcohol or drug-use disorders. *Drug Alcohol Rev*. 2018;37(1):97-105.
- Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P. In alcohol-dependent drinkers, what does the presence of nicotine dependence tell us about psychiatric and addictive disorders comorbidity? *Alcohol Alcohol*. 2010;45(2):167-72.
- Gould TJ, Collins AC, Wehner JM. Nicotine enhances latent inhibition and ameliorates ethanol-induced deficits in latent inhibition. *Nicotine Tob Res*. 2001;3(1):17-24.
- Perkins KA. Combined effects of nicotine and alcohol on subjective, behavioral and physiological responses in humans. *Addict Biol*. 1997;2(3):255-68.
- Doyon WM, Thomas AM, Ostroumov A, et al. Potential varying for nicotine and alcohol interactions: a focus on the mesocorticolimbic dopamine system. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(8):1181-93.
- De Biasi M, Dani JA. Reward, addiction, withdrawal to nicotine. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:105-30.
- Jiang N, Ling PM. Reinforcement of smoking and drinking: tobacco marketing strategies linked with alcohol in the United States. *Am J Public Health*. 2011;101(10):1942-54.
- Larsson A, Engel JA. Neurochemical and behavioral studies on ethanol and nicotine interactions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;27(8):713-20.
- Jackson KM, Sher KJ, Schulenberg JE. Conjoint developmental trajectories of young adult alcohol and tobacco use. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(4):612-26.
- Galanti MR, Wickholm S, Gilljam H. Between harm and dangers. Oral snuff use, cigarette smoking and problem behaviours in a survey of Swedish male adolescents. *Eur J Public Health*. 2001;11(3):340-5.
- Wickholm S, Galanti MR, Söder B, et al. Cigarette smoking, snuff use and alcohol drinking: coexisting risk behaviours for oral health in young males. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31(4):269-74.
- Tseveenjav B, Pesonen P, Virtanen J. Use of snus, its association with smoking and alcohol consumption, and related attitudes among adolescents: the Finnish National School Health Promotion study. *Tob Induc Dis*. 2015;13:34.
- Hughes JR, Rose GL, Callas PW. Nicotine is more reinforcing in smokers with a past history of alcoholism than in smokers without this history. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(11):1633-8.
- Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK. Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction*. 1994;89(11):1461-70.
- Perez E, Quijano-Cardé N, De Biasi M. Nicotinic mechanisms modulate ethanol withdrawal and modify time course and symptoms severity of simultaneous withdrawal from alcohol and nicotine. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(10):2327-36.
- Dermody SS, Shiffman S. The time-varying effect of alcohol use on cigarette smoking relapse risk. *Addict Behav*. 2020;102:106192.
- Gulliver SB, Kamholz BW, Helstrom AW. Smoking cessation and alcohol abstinence: what do the data tell us? *Alcohol Res Health*. 2006;29(3):208-12.
- Kahler CW, Metrik J, LaChance HR, et al. Addressing heavy drinking in smoking cessation treatment: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(5):852-62.
- Ames SC, Pokorny SB, Schroeder DR, et al. Integrated smoking cessation and binge drinking intervention for young adults: a pilot efficacy trial. *Addict Behav*. 2014;39(5):848-53.
- Toll BA, Martino S, O'Malley SS, et al. A randomized trial for hazardous drinking and smoking cessation for callers to a quitline. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83(3):445-54.
- Correa-Fernández V, Díaz-Toro EC, Reitzel LR, et al. Combined treatment for at-risk drinking and smoking cessation among Puerto Ricans: a randomized clinical trial. *Addict Behav*. 2017;65:185-92.
- Jackson KM, Sher KJ, Cooper ML, et al. Adolescent alcohol and tobacco use: onset, persistence and trajectories of use across two samples. *Addiction*. 2002;97(5):517-31.
- Karlamangla A, Zhou K, Reuben D, et al. Longitudinal trajectories of heavy drinking in adults in the United States of America. *Addiction*. 2006;101(1):91-9.
- Hoffman JH, Welte JW, Barnes GM. Co-occurrence of alcohol and cigarette use among adolescents. *Addict Behav*. 2001;26(1):63-78.
- Daepfen JB, Smith TL, Danko GP, et al. Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. The Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(2):171-5.
- Buu A, Dabrowska A, Heinze JE, et al. Gender differences in the developmental trajectories of multiple substance use and the effect of nicotine and marijuana use on heavy drinking in a high-risk sample. *Addict Behav*. 2015;50:6-12.
- de Bejczy A, Löf E, Walther L, et al. Varenicline for treatment of alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(11):2189-99.
- Pfeifer P, Fehr C. Efficacy of varenicline in patients with severe alcohol dependence: a pilot double-blind randomized and controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):398-402.
- Morris CD, Garver-Appar CE. Nicotine and opioids: a call for co-treatment as the standard of care. *J Behav Health Serv Res*. 2020;47(4):601-13.
- Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, et al. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull*. 2011;137(6):1065-93.
- Schmidt BL, Tambeli CH, Gear RW, et al. Nicotine withdrawal hyperalgesia and opioid-mediated analgesia depend on nicotine receptors in nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2001;106(1):129-36.
- Galeote L, Kieffer BL, Maldonado R, et al. Mu-opioid receptors are involved in the tolerance to nicotine antinociception. *J Neurochem*. 2006;97(2):416-23.
- Plesner K, Jensen HI, Højsted J. Smoking history, nicotine dependence and opioid use in patients with chronic non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(7):988-94.
- Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, et al. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010;113(4):977-92.
- Drews E, Zimmer A. Modulation of alcohol and nicotine responses through the endogenous opioid system. *Prog Neurobiol*. 2010;90(1):1-15.
- Benowitz NL. Nicotine and postoperative management of pain. *Anesth Analg*. 2008;107(3):739-41.
- Kwon MS, Seo YJ, Choi SM, et al. The effect of formalin pretreatment on nicotine-induced antinociceptive effect: the role of mu-opioid receptor in the hippocampus. *Neuroscience*. 2008;154(2):415-23.
- Kishioka S, Kiguchi N, Kobayashi Y, et al. Nicotine effects and the endogenous opioid system. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(2):117-24.
- Hadjiconstantinou M, Neff NH. Nicotine and endogenous opioids: neurochemical and pharmacological evidence. *Neuropharmacology*. 2011;60(7-8):1209-20.
- Morris CD, Garver-Appar CE. Nicotine and opioids: a call for co-treatment as the standard of care. *J Behav Health Serv Res*. 2020;47(4):601-13.
- Elkader AK, Brands B, Selby P, et al. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):231-8.
- Hoffmann O. Opiater och opioider I: Franck J, Nylander I (redaktörer). *Beroendemedicin*. 2 uppl. Lund: Studentlitteratur; 2015. p. 201-8.
- Yoon JH, Lane SD, Weaver ME. Opioid analgesics and nicotine: more than blowing

- smoke. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(3):281-9.
70. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72(6):1144-56.
71. Vlad C, Arnsten JH, Nahvi S. Achieving smoking cessation among persons with opioid use disorder. *CNS Drugs.* 2020;34(4):367-87.
72. Schmitz JM, Grabowski J, Rhoades H. The effects of high and low doses of methadone on cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend.* 1994;34(3):237-42.
73. Spiga R, Schmitz J, Day J 2nd. Effects of nicotine on methadone self-administration in humans. *Drug Alcohol Depend.* 1998;50(2):157-65.
74. Do HP, Nguyen LH, Thi Nguyen NP, et al. Factors associated with nicotine dependence during methadone maintenance treatment: findings from a multisite survey in Vietnam. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015889.
75. Li L, Liu Y, Zhang Y, et al. Temporal changes of smoking status and motivation among Chinese heroin-dependent, methadone-maintained smokers. *Addict Behav.* 2010;35(10):861-5.
76. Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, et al. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(4):171-95.
77. Wahawisan J, Kolluru S, Nguyen T, et al. Methadone toxicity due to smoking cessation – a case report on the drug-drug interaction involving cytochrome P450 isoenzyme 1A2. *Ann Pharmacother.* 2011;45(6):e34.
78. Nastase A, Ioan S, Braga RI, et al. Coffee drinking enhances the analgesic effect of cigarette smoking. *Neuroreport.* 2007;18(9):921-4.
79. Kanarek RB, Carrington C. Sucrose consumption enhances the analgesic effects of cigarette smoking in male and female smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;173(1-2):57-63.
80. Saragiotto BT, Kamper SJ, Hodder R, et al. Interventions targeting smoking cessation for patients with chronic pain: an evidence synthesis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(1):135-40.
81. Barton SB, Kofoed BA, Doleys DM. Smoking and narcotics use among chronic pain patients. *Psychol Rep.* 1989;64(3 Pt 2):1253-4.
82. Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *J Addict Dis.* 2000;19(4):1-10.
83. Ditre JW, Brandon TH. Pain as a motivator of smoking: effects of pain induction on smoking urge and behavior. *J Abnorm Psychol.* 2008;117(2):467-72.
84. Hahn EJ, Rayens MK, Kirsh KL, et al. Brief report: pain and readiness to quit smoking cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2006;8(3):473-80.
85. Akmal M, Kesani A, Anand B, et al. Effect of nicotine on spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(5):568-75.
86. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007;5(4):276-92.
87. Elmasry S, Asfour S, de Rivero Vaccari JP, et al. Effects of tobacco smoking on the degeneration of the intervertebral disc: a finite element study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136137.
88. Holm S, Nachemson A. Nutrition of the intervertebral disc: acute effects of cigarette smoking. An experimental animal study. *Ups J Med Sci.* 1988;93(1):91-9.
89. Fogelholm RR, Alho AV. Smoking and intervertebral disc degeneration. *Med Hypotheses.* 2001;56(4):537-9.
90. Nemoto Y, Matsuzaki H, Tokuhasi Y, et al. Histological changes in intervertebral discs after smoking and cessation: experimental study using a rat passive smoking model. *J Orthop Sci.* 2006;11(2):191-7.
91. Folkhälsomyndigheten. Minskning av antalet narkotika-relaterade dödsfall [pressmeddelande]. 28 nov 2019. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2019/november/minskning-av-antalet-narkotika-relaterade-dodsfall/>
92. Blume E. Beroendeframkallande läkemedel sätts in för tillstånd där evidens saknas för att de hjälper. *Sjukhusläkaren.* 7 dec 2018.
93. Goh MCW, Kelly PJ, Deane FP, et al. Communication of health risk in substance-dependent populations: a systematic review of randomised controlled trials. *Drug Alcohol Rev.* 2021;40(6):920-36.
94. Källmén H, Wennberg P, Söhlberg T, et al. Effects of a school tobacco policy on student smoking and snus use. *Health Behav Policy Rev.* 2020;7(4):358-65.

SUMMARY

Nicotine, alcohol and opioids – three interacting substances

Nicotine users are at greater risk of developing alcohol dependence. Conversely, alcohol is often consumed when young people test tobacco. The prevalence of smokers is high among alcohol dependent individuals and people who overconsume alcohol get more nicotine withdrawal symptoms when trying to quit tobacco and are less likely to succeed. Alcohol as well as smoking provides a high burden of disease, and combined use often causes multiplier damage effects. Alcohol dependent persons die more often from smoking-related illness than from alcohol. Nicotine cessation is more successful if alcohol advice is included. Cross-tolerance and other interactions between nicotine and opioids increase the likelihood of dependence. Tobacco smokers need higher opioid doses against pain. Despite evidence of association between smoking and chronic pain, understanding of causality is limited. Smoking is associated with an increased risk of opioid dependence. Nicotine is recognized as an important underlying factor. Further research in humans concerning the interactions between nicotine and opioids is urgent. Treatment of nicotine dependence in the medical management of opioid dependence seems promising, but at what point in the course – simultaneously, shortly after, or far behind – has yet to be determined.