

6 Mai 2020

לכבוד

ח"כ יעקב ליצמן, שר הבריאות
מר משה בר סימן טוב, מנכ"ל משרד הבריאות

נייר עמדה: המלצות לגבי התמודדות עם נגיף ה-CoV-2- SARS-CoV-2 בhbiveti הפיקוח על הטבק

פנדמיית COVID-19, הנגרמת מנגיף ה-CoV-2, SARS-CoV-2, גבהתה עד לתאריך ה-5.5.2020, 252,396 קורבנות בעולם ו-235 קורבנות בישראל.¹ ככל הידוע עד כה, ועל פי הידע האפידמיולוגי והביולוגי, מסתמן שגיל ומחלות רקע שונות מהווים גורמי סיכון לתחלואה קשה וסביר שגם לתמותה מנגיף ה-CoV-2.²⁻⁴ SARS-CoV-2 עישון הינו אחד מגורמי הסיכון המשמעותיים ביותר לתחלואה ותמותה בטרם עת.⁵ מוערך, כי בכל שנה נפטרים בישראל כ-8,000 איש מנזקי עישון, 800 מתוכם כתוצאה מחשיפה לעישון בלבד.⁶

הוכח כי עישון מಡכא את מערכת החיסון,⁷ מעלה סיכון להידבקות בזיהומיים נשימתיים שונים,^{8,9} כולל ויראלים,⁷ ומעלה סיכון למחלות קרוניות רבות, כולל מחלת ריאות קרונית חסימתית, מחלות לב וכלי דם (כולל התקף לב ושבץ מוחי), סוכרת וسرطان.⁵ עישון הוזכר כגורם סיכון אפשרי לתחלואה קשה גם בפנדמיות קודומות של וירוסים ממשפחת הקורונה כגון MERS (Middle East Respiratory Syndrome).

מסקירה של המידע הקיים כיוון בקשר בין תופעת העישון, הסיכון להידבק בנגיף ה-CoV-2-SARS-CoV-2 ווהסיכון לתחלואה קשה יותר מנגיף ה-CoV-2- SARS-CoV-2 עלויות הדברים הבאים: (לפרוטו נוסף ראו נספח למסמך זה)

- ✓ הוכח מעלה לכל ספק כי עישון מעלה את הסיכון למחלות רקע שונות, כגון מחלת ריאות קרונית ומחלות לב,⁵ שמהוות, ככל הנראה, גורמי סיכון לתחלואה קשה בווירוס ה-CoV-2.²
- ✓ על פי המידע הקיים, נראה כי מעשנים שנדבקו בנגיף ה-CoV-2-SARS-CoV-2, נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה קשה יותר לעומת לאו שלא עישנו מעולם.¹³⁻¹⁵
- ✓ נכון לעכשיו, לא ברור האם עישון מהוות גורם סיכון עצמאי להדבקה בנגיף ה-CoV-2-SARS-CoV-2. מעשנים עלולים לגעת בשיעור גבוה יותר בפה (עקב פועלות העישון עצמה), ובנוסף לעיטמים קיימים שיתוף של מוצרי עישון שונים (סיגריות, נרגילה, סיגריה אלקטרונית וכו'), מה שעלול להעלות את הסיכון להדבקה מאדם חולה.¹⁶⁻¹⁸ אולם דרישים מחקרים נוספים על מנת להבין את הקשר בין עישון ובין הסיכון להידבק.
- ✓ גופים רשמיים שונים ברחבי העולם, כגון ארגון הבריאות העולמי¹⁸ וה-SFP (Smoke Free Partnership), ארגון גג אירופי המתמחה במדינות ציבוריית וסגורת בתחום המאבק בעישון ברמת האיחוד האירופי ומדינות אירופה,¹⁹ הדגישו כי על ממשלות לעודד את הציבור להיגמל מעישון ולהזק במקביל את הפיקוח על תעשיית הטבק והעישון.
- ✓ נתלו התחלואה והמותה מעישון בעולם ובישראל הינו גבוהה מאוד,⁶ ומהיב פועלות מניעה וצמצום אקטיביים. מוערך כי ההפסד הכלכלי כתוצאה מהשימוש בישראל הוא כ-3.58 מיליארד ש"ח בשנה, או כ-0.4% מהתקציב הלאומי.⁶ מצויים שיעור המעשנים והחוופים לעישון בלבד (PsiBi), חינוי חלק מהתמודדות לאומי עם פנדמיית COVID-19 על ידי הורדת נתול התחלואה והעומס על מערכת הבריאות בישראל.
- ✓ תקופת הפנדמיה מהוות הזדמנויות לעידוד גמילה מעישון הן עקב השינוי בשגרה שנכפה על האוכלוסייה (כולל שימוש במסיקות במוחב הציבור והגבלות על התקהלוויות "חברתיות"), הצורך לשחות יותר בבית (שעלול לגרום להגברת החשיפה לעישון בלבד בקרב לא מעשנים), והפגיעה האפשרית במצב הסוציאו-כלכלי. כל אלה יכולים להיות בפני עצם זרוי לנסיון גמילה מעישון בקרב מעשנים.

המלצות לקובי המדייניות במשרד הבריאות

1. **ניטור ומודידה** - חלק מאיסוף הנתונים השיטתי המתבצע לגבי כלל החולים בנגיף ה-2-CoV-SARS, יש לאסוף גם מידע מكيف על סטאטוס העישון בהווה וב吃过, כולל ביחס לשימוש במוצרים טבק ועישון אחרים, כגון נרגילה, מוצרים טבק בחימום וסיגירה אלקטרונית.
2. **הסבירה** - נדרש לשלב במסגרת מערך ההסבירה הלאומי, בהובלת משרד הבריאות, מסע הסבראה המעודד אנשים להיגמל מעישון ולהימנע מחשיפה לעישון כפי, בהתאם תרבותית לאוכלוסיות השונות. מן הרואוי לנצל לשם כך גם את מודעות הנגד שמתפרסמות בעיתונות הכתובה ולפרנסם מודעת נגד הכללת זהורה כי עישון הוא גורם סיכון לתחלה קשה בكورونا. כחלק מערכם הסבראה זה, יש לשלב מסרים אלו:
 - א. עישון גורם לתחלה קשה כרונית שלולה להוביל לסיכון מוגבר יותר לתחלה קשה בנגיף-CoV-2-SARS. יש להפריך טענות, שאין מבוססות מדעית, שעישון "עשוי להגן" מפני הדבקה בנגיף הקורונה.
 - ב. יש לעודד הימנעות מעישון בתחום הבית (למרות הגבלות על הייצאה מחוץ לבית), כדי לא לחשוף את שאר בני הבית להשפעות המזיקות של עישון כפי. יש לעודד את הפיכת הבית והמכוניות לנקיים מעישון לחלווטין.
 - ג. יש לעודד פניה למועד הטלפוני הלאומי לתמיכה בументים, שהינו שירות הניתן בחינוך ופתוח למבוטחי כל הקופות ללא צורך בהפנייה, וכן לעודד פניה למועד קופות החולים שמציאות אפשריות לתמיכה בגמilia מעישון גם ביוםים אלו.
 - ד. על משרד הבריאות להכיר בסדנאות גמilia מעישון כ"טיפול רפואי" ולאפשר קיומם סדנאות בפועל, על פי הכללים שנקבעו לגבי עובדים (עד 8 אנשים בחדר, מרוחק 2 מ' לפחות זה מהו וכיו). יש לציין הכרה זו במסגרת הנחיות המשרד על מנת לחשוף את האפשרות בפני הציבור ולעודד ה策טריפות לדנדנות אלו.
3. **גמilia מעישון** - נדרשת היררכות לאומיות למתן מענה למעוניינים בגמilia מעישון:
 - א. יש לתגבר את המוקד הטלפוני הלאומי שהקים משרד הבריאות בנושא, במגוון השפות השכיחות בארץ.
 - ב. על קופות החולים להיערך בהקדם לבניית מערך טיפול מרוחק גם לגמilia מעישון שיאפשר קיומם סדנאות קבועיות באמצעות מקוונים ומאובטחים היטב. נכון להיום מענה זה אינו קיים ובפועל בחלק מהקופות קיימת ירידת מענה הנוכחי למענטים. יש לציין כי מערך זה יכול לתת מענה גם בשגרה לקושי לפתח סדנאות בפריירה ולאנשים מקבוצות מייעוט.
 - ג. על קופות החולים לפעול לעיבוי ותגובה למועד הטלפונים על מנת לתת מענה מהיר (תוך ימים ספורים) לכל מעון המעוניין בתמיכה.
 - ד. על קופות החולים לפעול להעמקת שיתוף הפעולה בין כלל העובדים בגמilia מעישון, ולפעול להסרת חסמים רגולטוריים המונעים מהמעון גישה ישירה לתמיכה בגמilia, לרבות טיפול טלפוני וטיפול פרטני על ידי יוועצי גמilia מעישון ורופא משפחה.
4. **הגבלות עישון במרחב הציבורי** – ניתן כי העישון אינו עולה בקנה אחד עם חובת עטיית מסיכה בשטחים ציבוריים ומהווה לכך סכנה כפולה – הן לעישון כפי והן להగברת סכנות ההדבקה בكورونا.
 - א. גם בשלבי החזרה לשגרה באופן הדרגתי, יש לשקל איסור גורף על הפעלת בתים קפה לנרגילות (כפי שבוצע במדינות ערב שונות)^{18,19}, לאור הסיכון המוגבר להעברת הנגיף כתוצאה שימוש ברגילה משותפת, אשר בנוסף לכך מכתיב את אופן היישיבה המשותפת במקומות אלו.
 - ב. מומלץ להתנות "תו סגול" גם בשמירה על חוקים הקשורים לעישון, חלק מהגנה על בריאות הציבור ולהזוכר בכל הזדמנויות את איסור העישון במקומות ציבוריים. בכלל, ראוי להגדיר רצוי "קורונה" בתמי עסק כרוצוי "בריאות" ולהכשרם בהדרcht העובדים והמקברים גם בשמירה על בריאות הציבור בהיבטי העישון.

5. **איסור פרסום והגבלת השיווק מוצרי עישון** - יש להמשיך ולפעול למניעת החשיפה וההתנסות של בני נוער וצעירים למוצרי העישון, בדגש על אכיפת איסור הפרסום של מוצרי טבק ועישון בכל המדינות לרבות חניות הקצה, והקפדה על איסור מכירת מוצרי עישון לקטינים, לרבות באמצעות שליחיות.

א. אנו ממליצים לאסור על פרסום מודעות מטעם חברות טבק ו/או מוצרי עישון בעיתונות המודפסת כהוראות שעה במסגרת מצב החירות.

ב. מדיווחים בשטח עולה כי יתכן וקיימות התרופפות על שמירה על הנחיות איסור החסגה בנקודות המכירה. מומלץ להדריך ולהנחות פקחים ושוטרים העוסקים באכיפת חוקים הקשוריים בكورونا לעסוק גם באכיפת חוקי איסור עישון ואיסור פרסום עישון, שנזקם לבריאות הציבור חמור ומכה.

6. **ישום אמנת המסגרת לפיקוח על העישון** - יש להמשיך ולפעול למען זכותו הבסיסית של הציבור לבリアות ולהוציא אל הפועל צעדים נוספים שהוכחו כאפקטיביים במאבק במוגפת העישון בהתאם לאמנת המסגרת לפיקוח על העישון שעלייה חתומה ישראל, כולל המשך חקיקה בנושא זה, תחת ההבנה שחקיקה זו חשובה במיוחד בעת מגיפת הקורונה, ועל כן ניתן לקדמה אף במסגרת היחסים הפוליטי המסתמן.

ברכת בריאות,

דר' יעל בר-זאב, יו"ר החברה הרפואית למניעה ולגמילה מעישון, ההסתדרות הרפואית

פרופ' חגי לוין, יו"ר איגוד רופאי בריאות הציבור בישראל, ההסתדרות הרפואית

דר' מיכל שני, יו"ר איגוד רופאי המשפחה, ההסתדרות הרפואית

פרופ' נדב דזידוביץ, יו"ר פורום בריאות הציבור, ההסתדרות הרפואית

גב' שירה כסלו, מנכ"לית המיזם למיגור העישון

ד"ר אורן לרנר, מנהל מקצועני, עמותת "מדעת – למען בריאות מושכלת"

פרופ' יהודה נויマーク, בית הספר לבリアות הציבור, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית

נספח: הבסיס הביולוגי לקשר אפשרי בין עישון ובין סיכון להידבק בנגיף ה-2-CoV-SARS ותחלואה קשה יותר

המנגנון הביולוגי המסביר את ההשפעה של העישון על הסיכון להידבק בנגיף ה-2-CoV-SARS ו/או לחלות בתחלואה קשה יותר במידה ונדבקים בנגיף, אינו ברור כיום. קיימים מחקרים שמצאו כי תא האפיתל של דרכי הנשימה והריאות של מעשנים בעבר ובஹואה ובחולי COPD נושאים על המembrונה הרבבה יותר רצפטורים מסוג ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme-2) שהוא הרצפטור אליו נקשר נגיף ה-2-CoV-SARS. ונכנס דרכו לתא.²⁰⁻²² נמצא שווירוס הקורונה מפעיל מנגנון גנטים בתוך התא הנגוע המגבירים את ביתוי הרצפטור ACE2 ובכך מגדיל את היכולת של וירוסים נוספים לדבדוק את התא, וגם מגביר ביטוי של גנים של מערכת החיסון המעורבים בתגובה הדלקתית החמורה, ובכשל הריאתי.²⁰⁻²²

האם עישון הוא גורם סיכון עצמאי לתחלאה קשה יותר מנגיף ה-2-CoV-SARS?

הריבית הסקרים הסיסטמטיות שפורסמו עד כה בספרות המקצועית על הקשר בין עישון וחומרת התחלואה מנגיף ה-2-CoV-SARS, הראו כי עישון מעלה את הסיכון לתחלאה קשה ולתמותה בקרב מאושפזים.¹³⁻¹⁵ לדוגמה, סקירה סיסטמטית שבוצעה על גורמי הסיכון לתחלאה קשה ותמותה מנגיף ה-2-CoV-SARS, ופורסמה ב-Journal of Infection, כללה 5 מחקרים במטא-אנליזה לגבי עישון כגורם סיכון לתחלאה קשה, עם 1,980 מאושפזים שאובחנו עם מחלת COVID19, ומתוךם 20% עישון כגורם מעלה את הסיכון לתחלאה קשה ולתמותה באופן מובהק ($\text{OR}=2.04$, 95% CI 1.32, 3.15).¹³ סקירה נוספת¹⁴ שהתמקדה בסיכון של חוליות מחלת ריאות חסימתית כרונית ומעשנים כיוון, גם מצאה שעישון כגורם מהווית גורם סיכון עצמאי להתפתחות תחלואה קשה ($\text{OR}=1.98$, 95% CI 1.29, 3.05).¹⁴ סקירה נוספת²³ שבסיכון של מעשנים לטבול מתחלאה קשה יותר. סקירה אחת בלבד עד כה לא מצאה שהסיכון של מעשנים מאושפזים היה גבוה יותר לתחלאה קשה (OR 1.69, 95% CI 0.41-6.92).²⁵

יש לציין כי במודל הבינה המלאכותית שפותח על ידי מכון קלילית, עישון מעל 10 שנים נחשב כגורם סיכון עצמאי לסיכון גבוה יותר לתחלאה קשה.²⁶

מחקר שהתפרסם ב-New England Journal of Medicine ובדק את הקשר בין הימצאות מחלת קרדיו-סקולרית לתמותה בתוך בית החולים בקרב מאושפזים שהחלו בנגיף ה-2-CoV-SARS, מצא כי עישון כגורם מעלה את הסיכון למתותה פי 1.79 (9.4% CI 1.29-2.47), לעומת גורם מותה בקרב מעשנים כיוון, לעומת 5.6% בקרב מעשנים לשעבר או אלו שמעולם לא עישנו, (95% CI 1.29-2.47), גם לאחר שתקנו לגיל, מין, ונוכחות מחלת קרדיו-סקולרית ו/או מחלת ריאות חסימתית כרונית.²⁷

האם עישון הוא גורם סיכון עצמאי להידבקות בנגיף ה-2-CoV-SARS?

מחקרים שונים שדיווחו על סטטוטוס העישון בקרב חולים מאושפזים מצאו באופן מפתיע שייעור נמוך יותר של עישון אקטיבי או עישון בעבר, לעומת מה שהיה מצופה לפי שייעור העישון באוכלוסייה. סקירה סיסטמטית של 13 מחקרים מסין שככלו נתונים על 5,960 מאושפזים עקב COVID-19, מצאה כי שייעור העישון בקרב המאושפזים נع בין 1.4% (95% CI 0.0-3.4%) ועד 12.6% (95% CI 10.6-14.6%) במחקרים השונים, כאשר שייעור העישון הכלול היה 6.5% (95% CI 4.9-8.2%).²⁸ זאת בהשוואה לשיעור המעשנים כיוון (ברמה יומית), לפי סקר לאומי משנת 2018 שהיה 44.4% בקרב גברים, ו-1.6% בקרב נשים.²⁹ (מחקר זה לא עבר עדין בקרבת עמיות ופורסם בפלטפורמת שיתוף מידע ציבורי ולא בעיתון מדעי). אחת מהמගבלות העיקריות של המחקר (כפי שמצוין גם על ידי המחברים עצם) הוא אמינות הדיווח על סטטוטוס העישון. ידוע כי אמינות הדיווח של סטטוטוס העישון במהלך אשפוז הינה נמוכה גם בימי שגרה.³⁰⁻³² יתרה מכך, קיים חשש לכך שחלק מהמאושפזים עלולים למסור או להסתיר מידע לגבי סטטוטוס העישון, או להיות במצב קליני המונע מהם למסור מידע זה. בנוסף, מעשנים שהפסיקו לעשן בסמוך לאשפוז עקב מצבם הקליני או עקב החשש מהתחלואה עלולים לענות על שאלת זו ללא מעשנים. מגבילה נוספת של המחקר הינה

התוצאות הכל המאושפזים כמקשה אחת לא ריבוד מתבקש לפי גיל ומין. כפי שצוין לעיל, שיעור העישון בקרב נשים בסין הינו זניח.²⁹ בנוספ', שיעורי העישון הינם שונים באופן משמעותי בקבוצות גיל שונות (34% בקרב גילאי 15-24, 53% בקרב גילאי 25-44, 57.1% בקרב גילאי 45-64, ו-44% בקרב בני 65 ומעלה).²⁹ יתרה מכך, ככל המחקרים האחרים, הנתונים אינם מתוקנים לגורמים אחרים שכולמים להשפעה, לדוגמא מצב סוציאאקונומי – אנשים בעלי מצב סוציאאקונומי נמוך (ולפייך בעלי שיעור עישון גבוה יותר), הינם בעלי נגישות נמוכה יותר למערכת הרפואית ועלולים להגוע פחות לאשפוז.

נתונים דומים נצפו גם מ ניתוח ראשוני על ידי המרכז לבקרת מחלות האמריקאי על 7,162 חולמים שرك % 3. מהחולמים דיווחו על עישון ביום,⁴ ומנתונים שפורסמו מצרפת (לא בקרה עמיתים) שرك % 4.4% מהמאושפזים עקב נגיף ה-2-SARS-CoV היו מעשנים.³³

נתונים אלו העלו השערה שת本钱 שלניקוטין יש השפעה "מגינה" על הסיכון לחמות בנגיף SARS-CoV-2³⁴, וזה אף דווח במדינת ישראל.³⁵ יש לציין שגם המאמר שהעלה את ההשערה הזאת לא עבר בקרה עמיתים ולא פורסם בעיתון מדעי. נכון לעכשיו מדובר בלבד שאינה מבוססת על מחקר כלשהו. המחברים מציינים שהשערה זו מהויה בסיס למחקר קליני מתוכנן שבו חוליה-2-SARS-CoV-2 יטופלו בניקוטין (לדוגמא באמצעות מדבקות ניקוטין).³⁴

הסקירה הסיסטטנית המקיפה ביותר שנעשתה עד כה בקשר בין עישון ותחלואה עם נגיף ה-2-SARS-CoV, פורסמה ב-23.04 (לא בקרה עמיתים, בפלטפורמת שיתוף מידע ציבורי), וככללה 28 מחקרים שונים.³⁶ סקירה זו מצינית כי קיימות בעיתיות ברוב המחקרים לגבי אמינות הדיווח של סטטוס העישון (לדוגמא, ברוב המחקרים לא ברור האם כל מי שהוגדר ללא מעשן, ידוע בוודאות לגבי שענה לא מעשן, או שהנתונים חסרים), וכי ברוב המוחלט של המקרים לא ידוע האם הדיווח מסתמך על התיק הרפואי הממוחשב, באף אחד מהמחקרים לא ביצעו אימוט ביוכימי של סטטוס העישון, וברוב המוחלט של המקרים אין פירוט לגבי שנות חפיסה או זמן מאז הפסיקת העישון בקשר מעשנים לשעבר.³⁶ **בסקירה זו מצוין כי בשני מחקרים באיכות גבוהה, תוצאות המטא-אנליזה איןן מראות שיש עדות לsicco מוגבר יותר לאשפוז בקרב 657 מעשנים ומעשנים לשעבר, שהוא חיוביים לנגיף SARS-CoV-2 בקווילה (RR 1.03, 95% CI 0.93-1.14)**; **ושבשני מחקרים באיכות טובה שככלו 1,370 מאושפזים, בקרב מעשנים ביום/מעשנים לשעבר, היה סיכון גבוה יותר לתחלואה קשה בהשוואה לאלו שלא עישנו מעולם (RR 1.43, 95% CI 1.15-1.77).**³⁶

באף אחד מהמחקרים שבוצעו לא נאספו נתונים לגבי שימוש בסיגריה אלקטרונית ו/או מוצרי טבק בחימום.

References

1. Worldometers.info. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed 03 May, 2020.
2. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: report based on available data on March 20th, 2020. Rome, Italy: Instituto Superiore Di Sanita;2020. https://www.epicentro.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20
4. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States February 12–March 28, 2020. Vol 69(2020):382-386.
5. US Department of Health and Health Services. *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. 2014.
6. Ginsberg GM, Geva H. The burden of smoking in Israel-attributable mortality and costs (2014). *Isr J Health Policy Res*. 2014;3:28.
7. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206-2216.
8. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5)
9. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994; 825: (8)49.
10. Park J-E, Jung S, Kim A, Park J-E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):574.
11. Nam H-S, Park JW, Ki M, Yeon M-Y, Kim J, Kim SW. High fatality rates and associated factors in two hospital outbreaks of MERS in Daejeon, the Republic of Korea. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;58:37-42.
12. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk Factors for Primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Illness in Humans ,Saudi Arabia, 2014. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(1):49-55.
13. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
14. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25889.
15. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*. 2020; 18(March):20 <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
16. David Simons, Jamie Brown, Lion Shahab, Perski. O. Smoking and COVID-19: Rapid evidence review for the Royal College of Physicians, London (UK). Qeios. 2020. <https://doi.org/10.32388/VGJCUN>
17. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020. doi:10.1093/ntr/ntaa059
18. World Health Organization. Information note on COVID-19 and noncommunicable diseases. 2020. <https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-and-ncds>
19. Coalition statement on COVID-19 and tobacco control [press release]. 21/04/2020 2020. <https://smokefreepartnership.eu/news/sfp-coalition-statement-on-covid-19-and-tobacco-control>
20. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD ,Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9(3):841.

21. Li G, He X, Zhang L, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of autoimmunity*. 2020;102463-102463.
22. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202003-0693LE
23. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv. 2020;2020.2003.2025.20043745.
24. Patanavanich R, Glantz SA .Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. medRxiv. 2020;2020.2004.2013.20063669. <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/27/2020.03.25.20043745.abstract>
25. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European Journal of Internal Medicine*. 2020;75:107-108.
26. Balicer RD, et al. לא רק קשישים: כך תדע אם אתם מוגדרים כבעלי סיכון לסיובים מקורונה. N12; 2020. https://www.mako.co.il/news-lifestyle/2020_q2/Article-c65e7ff9bde8171026.htm?fbclid=IwAR3cw1NehINRYhxXsVcGVHxZsosqr2-HfEmP-7hOmga5fAsPHCzbpfQAbw
27. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
28. Konstantinos Farsalinos, Anastasia Barbouni, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. QEIOS. 2020. <https://doi.org/10.32388/Z6908A.13>
29. World Health Organization. GATS - Global Adult Tobacco Survey China fact sheet. 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/countries/china/2018-gats-china-factsheet-cn-en.pdf>
30. Kim Y, Choi YJ, Oh SW, et al. Discrepancy between Self-Reported and Urine-Cotinine Verified Smoking Status among Korean Male Adults: Analysis of Health Check-Up Data from a Single Private Hospital. *Korean journal of family medicine*. 2016;37(3):171-176.
31. Polubriaginof F, Salmasian H, Albert DA, Vawdrey DK. Challenges with Collecting Smoking Status in Electronic Health Records. *AMIA Annu Symp Proc*. 2017;2017:1392-1400.
32. Havard A, Jorm LR, Lujic S. Risk adjustment for smoking identified through tobacco use diagnoses in hospital data: a validation study. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95029.
33. Makoto Miyara, Florence Tubach, Valérie POURCHER, Capucine Morelot-Panzini, Julie Pernet, Haroche. J. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. Qeios. 2020. <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>
34. jean-pierre CHANGEUX, Zahir Amoura, Felix Rey, Miyara. M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. Qeios.2020. <https://doi.org/10.32388/FXGQSB.2>
35. Golan A. מחקר: ניקוטין מונע הידבקות בקורונה. Israel Hayom 2020. <https://www.israelhayom.co.il/article/754543>
36. David Simons ,Lion Shahab, Jamie Brown, Perski. O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review. Qeios. 2020. doi:10.32388/UJR2AW.2.