

6 מאי 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-SARS-CoV-2 בהיבטי הפיקוח על הטבק

פנדמיית ה-COVID-19, הנגרמת מנגיף ה-SARS-CoV-2, גבתה 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-SARS-CoV-2.²⁻⁴

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 כפוי בלבד.⁶

הוכח כי עישון מדכא את מערכת החיסון,^{7,8} מעלה סיכון להידבקות בזיהומים נשימתיים שונים,^{7,9} כולל ויראליים,⁷ ומעלה סיכון למחלות כרוניות רבות, כולל מחלת ריאות כרונית חסימתית, מחלות לב וכלי דם (כולל התקף לב ושבץ מוחי), סוכרת וסרטן.⁵ עישון הוזכר כגורם סיכון אפשרי לתחלואה קשה גם בפנדמיות קודמות של וירוסים ממשפחת הקורונה כגון MERS (Middle East Respiratory Syndrome).¹⁰⁻¹²

מסקירה של המידע הקיים כיום בנוגע לקשר בין תופעת העישון, הסיכון להידבק בנגיף ה-SARS-CoV-2 והסיכון לתחלואה קשה יותר מנגיף ה-SARS-CoV-2 עולים הדברים הבאים: (לפירוט נוסף ראו נספח למסמך זה)

- ✓ הוכח מעל לכל ספק כי עישון מעלה את הסיכון למחלות רקע שונות, כגון מחלת ריאות כרונית ומחלת לב,⁵ שמהוות, ככל הנראה, גורמי סיכון לתחלואה קשה בוירוס ה-SARS-CoV-2.²
- ✓ **על פי המידע הקיים, נראה כי מעשנים שנדבקו בנגיף ה-SARS-CoV-2, נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה קשה יותר לעומת אלו שלא עישנו מעולם.**¹³⁻¹⁵
- ✓ נכון לעכשיו, לא ברור האם עישון מהווה גורם סיכון עצמאי להדבקה בנגיף ה-SARS-CoV-2. מעשנים עלולים לגעת בשיעור גבוה יותר בפה (עקב פעולת העישון עצמה), ובנוסף לעיתים קיים שיתוף של מוצרי עישון שונים (סיגריות, נרגילה, סיגריה אלקטרונית וכו'), מה שעלול להעלות את הסיכון להדבקה מאדם חולה.¹⁶⁻¹⁸ אולם דרושים 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 במדיניות ציבורית וסגור בתחום המאבק בעישון ברמת האיחוד האירופי ומדינות אירופה),¹⁹ הדגישו כי על ממשלות לעודד את הציבור להיגמל מעישון ולחזק במקביל את הפיקוח על תעשיית הטבק והעישון.
- ✓ נטל התחלואה והתמותה מעישון בעולם ובישראל הינו גבוה מאוד,⁶ ומחייב פעולות מניעה וצמצום אקטיביים. מוערך כי ההפסד הכלכלי כתוצאה מהעישון בישראל הוא כ-3.58 מיליארד ש"ח בשנה, או כ-0.4% מהתוצר הלאומי.⁶ צמצום שיעור המעשנים והחשופים לעישון כפוי (פסיבי), חיוני כחלק מהתמודדות לאומית עם פנדמיית COVID-19 על ידי הורדת נטל התחלואה והעומס על מערכת הבריאות בישראל.
- ✓ תקופת הפנדמיה מהווה הזדמנות לעידוד גמילה מעישון הן עקב השינוי בשגרה שנכפה על האוכלוסייה (כולל שימוש במסיכות במרחב הציבורי והגבלות על התקהלויות "חברתיות"), הצורך לשהות יותר בבית (שעלול לגרום להגברת החשיפה לעישון כפוי בקרב לא מעשנים), והפגיעה האפשרית במצב הסוציאקונומי. כל אלה יכולים להוות בפני עצמם זרז לנסיגה גמילה מעישון בקרב מעשנים.

המלצות לקובעי המדיניות במשרד הבריאות

- 1. ניטור ומדידה** - כחלק מאיסוף הנתונים השיטתי המתבצע לגבי כלל החולים בנגיף ה-SARS-CoV-2, יש לאסוף גם מידע מקיף על סטאטוס העישון בהווה ובעבר, כולל ביחס לשימוש במוצרי טבק ועישון אחרים, כגון נרגילה, מוצרי טבק בחימום וסיגריה אלקטרונית.
- 2. הסברה** - נדרש לשלב במסגרת מערך ההסברה הלאומי, בהובלת משרד הבריאות, מסע הסברה המעודד אנשים להיגמל מעישון ולהימנע מחשיפה לעישון כפוי, בהתאמה תרבותית לאוכלוסיות השונות. מן הראוי לנצל לשם כך גם את מודעות הנגד שמתפרסמות בעיתונות הכתובה ולפרסם מודעת נגד הכוללת אזהרה כי עישון הוא גורם סיכון לתחלואה קשה בקורונה. כחלק ממערך הסברה זה, יש לשלב מסרים אלו:
 - א.** עישון גורם לתחלואה כרונית שעלולה להוביל לסיכון מוגבר יותר לתחלואה קשה בנגיף ה-SARS-CoV-2. יש להפריך טענות, שאינן מבוססות מדעית, שעישון "עשוי להגן" מפני הדבקה בנגיף הקורונה.
 - ב.** יש לעודד הימנעות מעישון בתוך הבית (למרות ההגבלות על היציאה מחוץ לבית), כדי לא לחשוף את שאר בני הבית להשפעות המזיקות של עישון כפוי. יש לעודד את הפיכת הבית והמכוניות לנקיים מעישון לחלוטין.
 - ג.** יש לעודד פנייה למוקד הטלפוני הלאומי לתמיכה במעשנים, שהינו שירות הניתן בחינם ופתוח למבוטחי כל הקופות ללא צורך בהפנייה, וכן לעודד פנייה למוקדי קופות החולים שמציעות אפשרויות לתמיכה בגמילה מעישון גם בימים אלו.
 - ד.** על משרד הבריאות להכיר בסדנאות גמילה מעישון כ"טיפול רפואי" ולאפשר קיום סדנאות בפועל, על פי הכללים שנקבעו לגבי עובדים (עד 8 אנשים בחדר, במרווח 2 מ' לפחות זה מזה וכו'). יש לציין הכרה זו במסגרת הנחיות המשרד על מנת לחשוף את האפשרות בפני הציבור ולעודד הצטרפות לסדנאות אלו.
- 3. גמילה מעישון** - נדרשת היערכות לאומית למתן מענה למעוניינים בגמילה 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 מרחוק גם לגמילה מעישון שיאפשר קיום סדנאות קבוצתיות באמצעים מקוונים ומאובטחים היטב. נכון להיום מענה זה אינו קיים ובפועל בחלק מהקופות קיימת ירידה במענה הנוכחי למעשנים. יש לציין כי מערך כזה יכול לתת מענה גם בשגרה לקושי לפתוח סדנאות בפריפריה ולאנשים מקבוצות מיעוט.
 - ג.** על קופות החולים לפעול לעיבוי ותגבור מערך המוקדים הטלפונים על מנת לתת מענה מהיר (תוך ימים ספורים) לכל מעשן המעוניין בתמיכה.
 - ד.** על קופות החולים לפעול להעמקת שיתוף הפעולה בין כלל העוסקים בגמילה מעישון, ולפעול להסרת חסמים רגולטוריים המונעים מהמעשן גישה ישירה לתמיכה בגמילה, לרבות טיפול טלפוני וטיפול פרטני על ידי יועצי גמילה מעישון ורופאי משפחה.
- 4. הגבלות עישון במרחב הציבורי** – יצוין כי העישון אינו עולה בקנה אחד עם חובת עטיית מסיכה בשטחים ציבוריים ומהווה לכן סכנה כפולה – הן לעישון כפוי והן להגברת סכנת ההדבקה בקורונה.
 - א.** גם בשלבי החזרה לשגרה באופן הדרגתי, יש לשקול איסור גורף על הפעלת בתי קפה לנרגילות (כפי שבוצע במדינות ערב שונות)^{18,19}, לאור הסיכון המוגבר להעברת הנגיף כתוצאה משימוש בנרגילה משותפת, אשר בנוסף לכך מכתוב את אופן הישיבה המשותפת במקומות אלו.
 - ב.** מומלץ להתנות "תו סגול" גם בשמירה על חוקים הקשורים לעישון, כחלק מהגנה על בריאות הציבור ולהזכיר בכל הזדמנות את איסור העישון במקומות ציבוריים. ככלל, ראוי להגדיר רכזי "קורונה" בבתי עסק כרכזי "בריאות" ולהכשירם בהדרכת העובדים והמבקרים גם בשמירה על בריאות הציבור בהיבטי העישון.

5. **איסור פרסום ושיווק 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 חנויות הקצה, והקפדה על איסור מכירת מוצרי עישון לקטינים, לרבות באמצעות שליחויות.
- א. אנו ממליצים לאסור על פרסום מודעות מטעם חברות טבק ו/או מוצרי עישון בעיתונות המודפסת כהוראת שעה במסגרת מצב החירום.
- ב. מדיווחים בשטח עולה כי יתכן וקיימת התרופפות על שמירה על הנחיות איסור ההצגה בנקודות המכירה. מומלץ להדריך ולהנחות פקחים ושוטרים העוסקים באכיפת חוקים הקשורים בקורונה לעסוק גם באכיפת חוקי איסור עישון ואיסור פרסום עישון, שנוקם לבריאות הציבור חמור ומוכח.
6. **יישום אמנת המסגרת לפיקוח על העישון** - יש להמשיך ולפעול למען זכותו הבסיסית של הציבור לבריאות ולהוציא אל הפועל צעדים נוספים שהוכחו כאפקטיביים במאבק במגפת העישון בהתאם לאמנת המסגרת לפיקוח על העישון שעליה חתמה ישראל, כולל המשך חקיקה בנושא זה, תחת ההבנה שחקיקה זו חשובה במיוחד בעת מגיפת הקורונה, ועל כן ניתן לקדמה אף במסגרת ההסכם הפוליטי המסתמן.

בברכת בריאות,

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

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

ד"ר מיכל שני, יו"ר איגוד רופאי המשפחה, ההסתדרות הרפואית

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

גב' שירה כסלו, מנכ"לית המיזם למיגור העישון

ד"ר אורי לרנר, מנהל מקצועי, עמותת "מדעת" – למען בריאות מושכלת"

פרופ' יהודה נוימרק, בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית

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

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

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

מרבית הסקירות הסיסטמטיות שפורסמו עד כה בספרות המקצועית על הקשר בין עישון וחומרת התחלואה מנגיף ה-SARS-CoV-2, הראו כי עישון מעלה את הסיכון לתחלואה קשה ולתמותה בקרב מאושפזים.¹³⁻¹⁵ לדוגמא, סקירה סיסטמטית שבוצעה על גורמי הסיכון לתחלואה קשה ותמותה מנגיף ה-SARS-CoV-2, ופורסמה ב-Journal of Infection, כללה 5 מחקרים במטא-אנליזה לגבי עישון כגורם סיכון לתחלואה קשה, עם 1,980 מאושפזים שאובחנו עם מחלת COVID19, ומצאה כי עישון כיום מעלה את הסיכון לתחלואה קשה ולתמותה באופן מובהק (OR=2.04, 95% CI 1.32, 3.15, p=0.001).¹³ סקירה נוספת שהתמקדה בסיכון של חולי מחלת ריאות חסימתית כרונית ומעשנים כיום, גם מצאה שעישון כיום מהווה גורם סיכון עצמאי להתפתחות תחלואה קשה (OR 1.98, 95% 1.29,3.05).¹⁴ סקירות נוספות שבוצעו ופורסמו בפלטפורמות שיתוף מידע ציבורי, ללא בקרת עמיתים, מצאו ממצאים דומים, עם עלייה בסיכון של מעשנים לסבול מתחלואה קשה יותר.^{23,24} סקירה אחת בלבד עד כה לא מצאה שהסיכון של מעשנים מאושפזים היה גבוה יותר לתחלואה קשה (OR 1.69, 95% CI 0.41-6.92).²⁵

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

מחקר שהתפרסם ב-New England Journal of Medicine ובדק את הקשר בין הימצאות מחלה קרדיווסקולרית לתמותה בתוך בית החולים בקרב מאושפזים שחלו בנגיף ה-SARS-CoV-2, מצא כי עישון כיום מעלה את הסיכון לתמותה פי 1.79 (9.4% שיעור תמותה בקרב מעשנים כיום, לעומת 5.6% בקרב מעשנים לשעבר או אלו שמעולם לא עישנו, (95% CI 1.29-2.47), גם לאחר שתקננו לגיל, מין, ונוכחות מחלה קרדיווסקולרית ו/או מחלת ריאות חסימתית כרונית.²⁷

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

מחקרים שונים שדיווחו על סטאטוס העישון בקרב חולים מאושפזים מצאו באופן מפתיע שיעור נמוך יותר של עישון אקטיבי או עישון בעבר, לעומת מה שהיה מצופה לפי שיעור העישון באוכלוסייה. סקירה סיסטמטית של 13 מחקרים מסין שכללו נתונים על 5,960 מאושפזים עקב COVID-19, דיווחה כי שיעור העישון בקרב המאושפזים נע בין 1.4% (95% CI 0.0-3.4%) ועד 12.6% (95% CI 10.6-14.6%) במחקרים השונים, כאשר שיעור העישון הכולל היה 6.5% (95% CI 4.9-8.2%).²⁸ זאת בהשוואה לשיעור המעשנים כיום (ברמה יומית), לפי סקר לאומי משנת 2018 שהיה 44.4% בקרב גברים, ו-1.6% בקרב נשים.²⁹ (מחקר זה לא עבר עדיין בקרת עמיתים ופורסם בפלטפורמת שיתוף מידע ציבורי ולא בעיתון מדעי). אחת מהמגבלות העיקריות של המחקר (כפי שמצוין גם על ידי המחברים עצמם) הוא אמינות הדיווח על סטאטוס העישון. ידוע כי אמינות הדיווח של סטאטוס העישון במהלך אשפוז הינה נמוכה גם בימי שגרה.³⁰⁻³² יתרה מכך, קיים חשש לכך שחלק מהמאושפזים עלולים למסור או להסתיר מידע לגבי סטאטוס 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 שאלה זו כלא מעשנים. מגבלה נוספת של המחקר הינה

ההתייחסות לכל המאושפזים כמקשה אחת ללא ריבוד מתבקש לפי גיל ומין. כפי שצוין לעיל, שיעור העישון בקרב נשים בסין הינו זניח.²⁹ בנוסף, שיעורי העישון הינם שונים באופן משמעותי בקבוצות גיל שונות (34% בקרב גילאי 15-24, 53% בקרב גילאי 25-44, 57.1% בקרב 45-64, ו-44% בקרב בני 65 ומעלה).²⁹ יתרה מכך, כבכל המחקרים האחרים, הנתונים אינם מתוקננים לגורמים אחרים שיכולים להשפיע, לדוגמה מצב סוציאקונומי – אנשים בעלי מצב סוציאקונומי נמוך (ולפיכך בעלי שיעור עישון גבוה יותר), הינם בעלי נגישות נמוכה יותר למערכת הרפואית ועלולים להגיע פחות לאשפוז.

נתונים דומים נצפו גם מניתוח ראשוני על ידי המרכז לבקרת מחלות האמריקאי על 7,162 חולים שרק 1.3% מהחולים דיווחו על עישון כיום,⁴ ומנתונים שפורסמו מצרפת (ללא בקרת עמיתים) שרק 4.4% מהמאושפזים עקב נגיף ה-SARS-CoV-2 היו מעשנים.³³

נתונים אלו העלו השערה שיתכן שלניקוטין יש השפעה "מגינה" על הסיכון לחלות בנגיף SARS-CoV-2,³⁴ וזה אף דווח במדיה הישראלית.³⁵ יש לציין שגם המאמר שהעלה את ההשערה הזאת לא עבר בקרת עמיתים ולא פורסם בעיתון מדעי. נכון לעכשיו מדובר בהשערה בלבד שאינה מבוססת על מחקר כלשהוא. המחברים מציינים שהשערה זו מהווה בסיס למחקר קליני מתוכנן שבו חולי SARS-CoV-2 יטופלו בניקוטין (לדוגמה באמצעות מדבקות ניקוטין).³⁴

הסקירה הסיסטמטית המקיפה ביותר שנעשתה עד כה בנוגע לקשר בין עישון ותחלואה עם נגיף ה-SARS-CoV-2, פורסמה ב-23.04 (ללא בקרת עמיתים, בפלטפורמת שיתוף מידע ציבורי), וכללה 28 מחקרים שונים.³⁶ סקירה זו מציינת כי קיימת בעייתיות ברוב המחקרים לגבי אמינות הדיווח של סטאטוס העישון (לדוגמה, ברוב המחקרים לא ברור האם כל מי שהוגדר כלא מעשן, ידוע בוודאות לגביו 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 אימות ביוכימי של סטאטוס העישון, וברוב המוחלט של המחקרים אין פירוט לגבי שנות חפיסה או זמן מאז הפסקת העישון בקרב מעשנים לשעבר.³⁶ **בסקירה זו מצוין כי בשני מחקרים באיכות גבוהה, תוצאות המטא-אנליזה אינן מראות שיש עדות לסיכון מוגבר יותר לאשפוז בקרב 657 מעשנים ומעשנים לשעבר, שהיו חיובים לנגיף SARS-CoV-2 בקהילה (RR 1.03, 95% CI 0.93-1.14); וששני מחקרים באיכות טובה שכללו 1,370 מאושפזים, בקרב מעשנים כיום/מעשנים לשעבר, היה סיכון גבוה יותר לתחלואה קשה בהשוואה לאלו שלא עישנו מעולם (-1.15, 95% CI 1.43, RR 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: Istituto 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 692020:382-386.
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. לא רק קשישים: כך תדעו אם אתם מוגדרים כקבוצת סיכון לסיבוכים מקורונה. N12; 2020. https://www.mako.co.il/news-lifestyle/2020_q2/Article-c65e7ff9bde8171026.htm?fbclid=IwAR3cw1NehINRYhxXsVcGVHxZsosqr2-HfEmP-7hOmgaf5fAsPHcZbpfQAbw
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.