

ARTICOL DE CERCETARE

Utilizarea antimicoticelor la pacienții spitalizați cu COVID-19

Nicolae Bacinschi^{1†}, Anastasia Caracaș^{1,2*†}, Eugenia Vasilache^{1,2†}, Marin Chianu^{1,2†}, Dumitru Știrba^{1†}

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" Chișinău, Republica Moldova; ²Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 05.08.2021
Data acceptării spre publicare: 15.09.2021

Autor corespondent:

Anastasia Caracaș, medic-rezident, farmacologie clinică
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică
Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”
str. Melestiu, nr. 20, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001
e-mail: nastea.caracas@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Abordarea terapeutică a pacienților cu SARS-CoV-2 privind raționalitatea administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice în vederea prevenirii rezistenței microbiene și profilaxiei consecințelor antibioticoterapiei.

Ipoteza de cercetare

Analiza prescrierii antimicoticelor la pacienții cu COVID-19 internați în secțiile de terapie în cadrul tratamentului antibacterian și înaintarea ipotezelor ce ar argumenta beneficiul acestora.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Evaluarea și argumentarea raționalității prescrierii preparatelor antimicotice la bolnavii cu COVID-19 pe fundalul antibioticoterapiei.

Rezumat

Introducere. Coinfecțiile și/sau infecțiile secundare bacteriene și fungice la pacienții cu COVID-19 pot constitui o cauză de agravare a stării și de deces, iar raționalitatea administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice necesită o abordare multidisciplinară. Scopul lucrării a fost identificarea preparatelor antimicotice prescrise la pacienții spitalizați cu COVID-19, supuși tratamentului antibacterian, și evaluarea raționalității administrării și determinarea terapilor alternative.

RESEARCH ARTICLE

Use of antimycotics in patients hospitalized with COVID-19

Nicolae Bacinschi^{1†}, Anastasia Caracas^{1,2*†}, Eugenia Vasilache^{1,2†}, Marin Chianu^{1,2†}, Dumitru Stirba^{1†}

¹Department of pharmacology and clinical pharmacology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova; ²Gheorghe Paladi Municipal Clinical Hospital Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.08.2021
Accepted for publication: 15.09.2021

Corresponding author:

Anastasia Caracas, resident doctor, clinical pharmacology
Department of pharmacology and clinical pharmacology
Gheorghe Paladi Municipal Clinical Hospital
20, Melestiu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001
e-mail: nastea.caracas@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Therapeutic approach of patients with SARS-CoV-2 regarding the rationality of administration of antibacterial and antifungal preparations in order to prevent microbial resistance and the unwanted consequences of antibiotic therapy.

Research hypothesis

Analysis of the prescription of antifungals in patients with COVID-19 hospitalized in the therapeutic departments, concomitant with antibacterial treatment and the submission of hypotheses that would argue their benefit.

Article's added novelty on this scientific topic

Evaluation and argumentation of the rationality of prescribing antifungal preparations in patients with COVID-19 exposed to antibiotic therapy.

Abstract

Introduction. Bacterial and/or secondary bacterial and fungal infections in patients with COVID-19 may be a cause of aggravation and death, and the rationality of antibacterial and antifungal administration requires a multidisciplinary approach. The purpose of the research was identification of antifungal preparations prescribed to patients hospitalized with COVID-19, exposed to antibacterial treatment, and assessment of the rationality of administration and determination of alternative therapies.

Material și metode. Au fost selectate și analizate 300 de fișe ale pacienților cu COVID-19 spitalizați în secțiile reprofileate din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi”. S-a evaluat prescrierea preparatelor antibacteriene și antimicotice. S-a efectuat reviuul literaturii în vederea elucidării raționalității administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice.

Rezultate. La 93% din pacienții internați cu COVID-19 au fost prescrise preparate antibacteriene din diverse grupe (cefalosporine, fluorochinolone, peniciline, macrolide, aminoglicozide) și la toți acești pacienți s-au administrat antimicotice (fluconazol, fluconazol + nistatină). La 9 bolnavi s-au indicat probiotice (linex, subtyl). Sensibilitatea *Candida* la preparatele antimicotice a fost determinată la 5 pacienți care a demonstrat rezistență la grupa azolică (itraconazol, fluconazol, clotrimazol) și sensibilitate la amfotericina B și nistatină. Concomitent 100% pacienți au urmat tratament cu glucocorticoizi (dexametazonă), iar 5% cu tocilizumab.

Concluzie. Prescrierea preparatelor antibacteriene și antimicotice, posibil, a fost determinată de diagnostic, tabloul clinic, datele radiologice și de laborator, precum și de utilizarea concomitentă a terapiei antiinflamatoare (glucocorticoizi, antagoniștii IL-6) patogenetice de combatere a furtunii citokinice. Utilizarea medicamentelor antimicotice poate fi argumentată de necesitatea de a preveni dezvoltarea infecției micotice secundare determinate de tratamentul antibacterian și efectului de imunosupresie al preparatelor antiinflamatoare, îndeosebi al tocilizumabului.

Cuvinte cheie: COVID-19, preparate antibacteriene, preparate antimicotice, rezistență, probiotice.

Introducere

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 a devenit o urgență globală de sănătate publică, care a necesitat și impune în continuare elaborarea unor strategii de diagnostic și tratament pentru controlul răspândirii rapide, scăderea morbidității și mortalității. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) până în luna august 2021 la nivel global s-au constatat 204.644.849 infectați, decedați – 4.323.139 de persoane, iar doze de vaccin administrate – 4.428.168.759 [1].

Boala coronavirus 2019 (COVID-19), manifestată în cea mai mare parte ca pneumonie virală, a început ca o epidemie locală, dar s-a dezvoltat în câteva luni într-o pandemie mondială cu rate crescute de morbiditate și mortalitate. De urgență au fost concepute strategii în dezvoltarea agenților terapeutici specifici și vaccinurilor împotriva infecției cu COVID-19 pentru prevenirea infecției ulterioare. Concomitent, ca și în cazul altor infecții virale respiratorii, infecția cu SARS CoV-2 s-a asociat cu dezvoltarea co-infecțiilor și infecțiilor secundare bacteriene și/sau fungice, asociate cu creșterea morbidității și mortalității. Ghidurile COVID-19 naționale și internaționale variază în recomandările lor privind terapia empirică antimicrobiană – unii recomandă terapia antimicrobiană empirică în cazul formelor severe ale infecției bacteriene, în timp ce altele nu. Analizele sistematice și meta-analizele au raportat o prevalență scăzută a co-infecției bacteriene confirmate (3,5% –

Material and methods. 300 medical prescription sheets of patients with COVID-19 hospitalized in the reprofiled sections of the MCH “Gheorghe Paladi” were selected and analyzed. The prescription of antibacterial and antifungal preparations was evaluated. The literature review was performed in order to elucidate the rationality of the administration of antibacterial and antifungal drugs.

Results. In 93% of patients hospitalized with COVID-19, antibacterial preparations from various groups (cephalosporins, fluoroquinolones, penicillins, macrolides, aminoglycosides) were prescribed and in all these patients, antifungals (fluconazole, fluconazole + nystatin) were administered. Nine patients received probiotics (linex, subtyl). *Candida* susceptibility to antifungal preparations was determined in 5 patients and demonstrated resistance to the azole group (itraconazole, fluconazole, clotrimazole) and sensitivity to amphotericin B and nystatin. At the same time, 100% of patients received glucocorticoid therapy (dexamethasone) and 5% – tocilizumab.

Conclusion. The prescription of antibacterial and antifungal preparations, possibly, was determined by diagnosis, clinical picture, radiological and laboratory data, as well as by the concomitant use of pathogenetic anti-inflammatory therapy (glucocorticoids, IL-6 antagonists) to combat cytokine storm. The use of antifungal drugs can be argued by the necessity to prevent the development of secondary fungal infection caused by antibacterial treatment and the immunosuppressive effect of anti-inflammatory drugs, especially tocilizumab.

Key words: COVID-19, antibacterial preparations, antifungal preparations, resistance, probiotics.

Introduction

SARS-CoV-2 virus infection has become a global public health emergency, which has required and continues to require the development of diagnostic and treatment strategies to control rapid spread, decrease morbidity and mortality. According to the data of the World Health Organization (WHO) until August 2021 globally there have been 204.644.849 confirmed cases of COVID-19, including 4.323.139 deaths, and 4.428.168.759 vaccine doses have been administered [1].

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), mostly manifested as viral pneumonia, started as a local epidemic, but developed in a few months into a global pandemic with high morbidity and mortality rates. Strategies have been urgently evolved for the development of specific therapeutic agents and vaccines against COVID-19 infection to prevent further infection. At the same time, as with other respiratory viral infections, SARS-CoV-2 infection has been associated with the development of co-infections and secondary bacterial and/or fungal infections, associated with increased morbidity and mortality. National and international COVID-19 guidelines vary in their recommendations for empirical antimicrobial therapy – some recommend empirical antimicrobial therapy for severe forms of bacterial infection, while others do not. Systematic analyzes and meta-analyzes reported a low prevalence of confirmed bacterial co-infection (3.5% – 8%), but a high proportion of

8%), dar o proporție înaltă de pacienți cu COVID-19 au primit antimicrobiene (prevalență combinată 75–90%). Organizația Mondială a Sănătății recomandă antibioterapie promptă (conform instrucțiunilor locale) împotriva agenților patogeni care pot provoca infecții respiratorii acute severe sau sepsis pentru bolnavii spitalizați cu suspiciune de COVID-19 și îndeosebi pentru pacienții supuși ventilației asistate și cu afecțiuni poliorganice, care determină o creștere îngrijorătoare a riscului de infecție bacteriană și fungică nosocomială. Există o nevoie urgentă de a caracteriza cauzele co-infecțiilor și infecțiilor secundare bacteriene și/sau fungice la pacienții internați în spital cu COVID-19 pentru a determina strategiile empirice optime de management antimicrobian și pentru a identifica țintele pentru intervențiile de administrare a preparatelor antimicrobiene [2, 3, 4].

Coinfecțiile și/sau infecțiile secundare cu bacterii și fungi la pacienții cu SARS-CoV-2 pot fi un factor foarte important ce poate determina dificultăți de diagnostic, tratament, prognostic și poate crește mortalitatea. Prevalența infecțiilor fungice a fost inițial subestimată la pacienții cu COVID-19, dar prezența unor factori de risc precum limfocitopenia, spitalizarea în unitatea de terapie intensivă (UTI), ventilația asistată, utilizarea antibioticelor cu spectru larg, glucocorticoizilor și tocilizumabului, prezența comorbidităților, responsabile de dezvoltarea stărilor de imunosupresie a determinat reevaluarea abordării coinfecțiilor sau infecțiilor secundare fungice [5, 6, 7]. Cercetătorii, ulterior au documentat cazuri de aspergiloză pulmonară asociată COVID-19 (APAC), candidoză invazivă, coccidioidomicoză, fuzarioză, histoplasmoză, mucormicoză, pneumocistoză și zaharomicoză [7, 8].

Studiile recente au raportat că pacienții cu infecție virală severă tind să aibă infecții cu *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jureverii* sau alte specii fungice, care determină o morbiditate și mortalitate crescută. Infecția fungică la pacienții cu COVID-19, pare să aibă o incidență mai mare decât infecțiile bacteriene. Există un număr din ce în ce mai mare de rapoarte din Europa, unde pacienții cu COVID-19 au dezvoltat aspergiloză pulmonară. La pacienții cu sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), cauzat de COVID-19, a fost raportat un risc crescut de infecții microbiene, chiar și în absența unor condiții predispozante de imunosupresie. Caracteristicile epidemiologice și clinice au sugerat că pacienții ar trebui să fie examinați în mod obișnuit pentru infecția bacteriană și fungică după confirmarea infecției COVID-19 [2].

Speciile de *Candida* se consideră principalul agent patogen fungic, cauzând infecții la om (candidoză). Mai multe specii *Candida* fac parte din microbiota comensală a pielii, cavității bucale, tractului gastrointestinal, uro-genital și respirator la persoanele sănătoase. Candidoza este cauzată în principal de *Candida albicans*, dar sunt adesea implicate și alte specii precum *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* și *Candida krusei*. Potrivit OMS, în pofida tratamentelor existente, infecția cu *Candida* este o preocupare semnificativă pentru sănătatea umană la populațiile vulnerabile din cauza apariției unor noi mecanisme de rezistență a microorganismelor, care pare a fi mai frecventă în rândul speciilor non-albicans. Din

patients with COVID-19 received antimicrobials (combined prevalence 75%–90%). The World Health Organization recommends prompt antibiotic therapy (according to local instructions) against pathogens that may cause severe acute respiratory infections or sepsis in hospitalized patients with suspected COVID-19 and especially in patients undergoing assisted ventilation and polyorganism disorders, that increase the risk of nosocomial bacterial and fungal infection. There is an urgent necessity to characterize the causes of co-infections and secondary bacterial and / or fungal infections in patients hospitalized with COVID-19 in order to determine optimal empirical antimicrobial management strategies and to identify targets for antimicrobial therapy administration [2, 3, 4].

Coinfection and/or secondary infections with bacteria and fungi in patients with SARS-CoV-2 can be a very important factor that can cause difficulties in diagnosis, treatment, prognosis and may increase mortality. The prevalence of fungal infections was initially underestimated in patients with COVID-19, but the presence of risk factors such as lymphocytopenia, hospitalization in the intensive care unit (ICU), assisted ventilation, use of broad-spectrum antibiotics, glucocorticoids and tocilizumab, comorbid conditions causing the development of immunosuppressive state led to the re-evaluation of the approach to coinfection or secondary fungal infections [5, 6, 7]. The researchers subsequently documented cases of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (APAC), invasive candidiasis, coccidioidomycosis, fusariosis, histoplasmosis, mucormycosis, pneumocystosis, and saccharomycosis [7, 8].

Recent studies have reported that patients with severe viral infection tend to get infections with *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis* or other fungal species, with increased morbidity and mortality. Fungal infection in patients with COVID-19 appears to have a higher incidence than bacterial infections. There are also an increasing number of reports from Europe, where patients with COVID-19 were associated with pulmonary aspergillosis. In patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), caused by COVID-19, an increased risk of microbial infections has been reported, even in the absence of predisposing immunocompromising conditions. Epidemiological and clinical features have suggested that patients should be routinely examined for bacterial and fungal infection after confirmation of COVID-19 infection [2].

Candida species are considered the main fungal pathogens, causing infections in humans (candidiasis). Several *Candida* species are part of the commensal microbiota found in the skin, oral cavity, and the gastrointestinal, urogenital, and respiratory tracts of healthy humans. Candidiasis is mainly caused by *Candida albicans*, but other species such as *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* and *Candida krusei* are also often involved. According to the WHO, despite existing treatments, *Candida* infection is a significant concern for human health in vulnerable populations due to the emergence of new mechanisms of microorganism's resistance, which seems to be more frequent among non-albicans species. For these reasons, it is extremely important to seek and devel-

aceste considerente, este extrem de important să căutăm și să dezvoltăm noi strategii profilactice și complementare, inclusiv utilizarea probioticelor [9].

Probioticele se consideră eficiente în situațiile în care activitatea microflorei de protecție a fost perturbată. Utilizarea probioticelor la pacienții cu COVID-19 a fost recomandată pe baza capacității unor probiotice specifice de a regla răspunsul imun („furtuna de citokine”) sau pentru a preveni dezvoltarea altor infecții respiratorii (gripa, pneumonia asociată ventilației mecanice), diareei asociate antibioticoterapiei și colitei pseudomembranoase. Unele probiotice ar putea fi terapii potențiale la pacienții cu COVID-19, prevenind consecințele nedorite ale utilizării antibioticelor la acești pacienți [10, 11].

Material și metode

Studiul a fost analitic, retrospectiv. Au fost selectate și analizate 300 de fișe ale pacienților diagnosticați cu infecția SARS-CoV-2 și spitalizați în secțiile reprofilete din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi” în perioada ianuarie-aprilie 2021, pentru identificarea medicamentelor antibacteriene și antimicotice administrate. Concomitent a fost identificată utilizarea glucocorticoizilor și antagoniștilor IL-6 (tocilizumab), factori de risc pentru asocierea co-infecției și/sau infecției secundare bacteriene și fungice. La fel au fost analizate rezultatele investigațiilor microbiologice și sensibilitatea culturilor evidențiate față de medicamente. Reviul literaturii a fost efectuat pentru elucidarea raționalității administrării preparatelor antibacteriene și antimicotice, precum și rolul probioticelor în restabilirea și/sau menținerea microbiotei intestinale. În baza de date Hinari, Pubmed au fost căutate articole conform cuvintelor cheie *bacterial infections in COVID-19, fungal infections in COVID-19, antibiotics in COVID-19, antifungal in COVID-19, probiotics in fungal infection, antifungal resistance*. Treizeci de surse au fost considerate relevante și au fost incluse în acest studiu.

Rezultate

În urma analizei fișelor de prescripție medicală s-a constatat că la 280 de pacienți pentru tratamentul pneumoniei s-au prescris preparate antibacteriene din diverse grupe: cefalosporine (174), fluorochinolone (9), beta-lactamine protejate (8), macrolide (5), aminoglicozide (12), iar la 72 bolnavi asocieri din 2 sau mai multe antibacteriene. Cefalosporinele cele mai utilizate au fost ceftriaxonul (159), cefuroximul (6), cefazolina (5) și cefalexina (4). Azitromicina a fost macrolidul prescris la 5 bolnavi, iar fluorochinolona ciprofloxacina – la 9 pacienți. Aminoglicozidele – gentamicina și amikacina au fost prescrise la 7 și 5 bolnavi respectiv. Din beta-lactaminele protejate amoxicilina + acid clavulanic s-a administrat la 8 pacienți. Concomitent s-a depistat că toți 280 de pacienți au primit concomitent medicamente antifungice, inclusiv – 257 fluconazol și 23 – fluconazol + nistatină. Fluconazolul a fost asociat cu ceftriaxonul în 147 cazuri, cefuroximul în 6, cefazolina în 4, cefalexina în 3, ciprofloxacina în 8, azitromicina în 5, gentamicina în 7, amikacina în 5, amoxicilina + acid clavulanic în 6 și în 66 cazuri asocieri de antibacteriene. Asocierea de fluconazol și nistatină a fost indicată la 12 pacienți cu ceftriaxon, câte 1

op new prophylactic and complementary strategies, including the use of probiotics [9].

Probiotics are considered effective in situations where the activity of the protective microflora has been disrupted. The use of probiotics in patients with COVID-19 has been recommended based on the ability of specific probiotics to regulate the immune response (“cytokine storm”) or to prevent the development of other respiratory infections (influenza, mechanical ventilation-associated pneumonia), antibiotic-associated diarrhea, and pseudomembranous colitis. Some probiotics could be potential therapies in patients with COVID-19, preventing the unwanted consequences of using antibiotics in these patients [10, 11].

Material and methods

This is a retrospective analytical study. 300 medical prescription sheets of patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection and hospitalized in the reprofiled sections of MHC “Gheorghe Paladi” during January-April 2021, were selected and analyzed to identify antibacterial and antifungal drugs that were administered. At the same time, the use of glucocorticoids and IL-6 antagonists (tocilizumab) has been identified as risk factors for the association of co-infection and / or secondary bacterial and fungal infection. The results of microbiological investigations and the drug sensitivity testing were also analyzed. The literature review was performed to elucidate the rationality of the administration of antibacterial and antifungal preparations, as well as to determine the role of probiotics in restoring and/or maintaining the intestinal microbiota. In the Hinari and Pubmed database, were searched articles according to the keywords: *bacterial infections in COVID-19, fungal infections in COVID-19, antibiotics in COVID-19, antifungal in COVID-19, probiotics in fungal infection, antifungal resistance*. Thirty sources were considered relevant and were included in this study.

Results

Following the analysis of the prescription sheets, it was found that in 280 patients for the treatment of pneumonia were prescribed antibacterial preparations from various groups: cephalosporins (174), fluoroquinolones (9), protected beta-lactams (8), macrolides (5), aminoglycosides (12), and in 72 patients were used combination of 2 or more antibacterial drugs. The most used cephalosporins were ceftriaxone (159), cefuroxime (6), cefazolin (5) and cefalexin (4). Azithromycin was the macrolide prescribed to 5 patients, and fluoroquinolone ciprofloxacin – to 9 patients. Aminoglycosides – gentamicin and amikacin were prescribed to 7 and 5 patients respectively. The protected beta-lactams amoxicillin + clavulanic acid was administered to 8 patients. At the same time, it was found that 280 patients received antifungal drugs, including – 257 fluconazole and 23 – fluconazole + nystatin. Fluconazole was associated with ceftriaxone in 147 cases, cefuroxime in 6, cefazolin in 4, cefalexin in 3, ciprofloxacin in 8, azithromycin in 5, gentamicin in 7, amikacin in 5, amoxicillin + clavulanic acid in 6 cases and 66 cases of antibacterial combinations. The combi-

bolnav cu cefazolină, cefalexină și ciprofloxacină, la 2 cu amoxicilină + acid clavulanic și 6 bolnavi cu terapie antibacteriană combinată. Preparatul antimicotic la pacienții cu COVID-19 s-au administrat pe fundalul terapiei antibacteriene cu 1 preparat (208), 2 preparate (61) și mai mult de 2 preparate (11). La 9 pacienți au fost prescrise probioticele linex (7) și subtyl (2). Concomitent 299 de pacienți au primit dexametazonă, iar 14 pacienți – tocilizumab.

Investigațiile de laborator au identificat leucocitoză la 151 de pacienți, leucopenie la 149 de bolnavi, limfocitoză și limfopenie respectiv în 189 și 111 cazuri. Dereglările statusului imun caracteristice pentru pacienții cu COVID-19 (leucopenie, limfocitopenie), precum și administrarea medicamentelor antibacteriene, glucocorticoizilor, tocilizumabului și prezența comorbidităților pot servi argument pentru prescrierea concomitentă a preparatelor antifungice. Beneficiile potențiale ale utilizării antifungicelor ar trebui evaluate în funcție de incidența co-infecțiilor fungice, dereglările microbiotei cauzate de preparatele antibacteriene și raportul cost-eficacitate. Siguranța și toxicitatea preparatelor antibacteriene și antifungice, în funcție de durata utilizării și potențialul de dezvoltare a rezistenței necesită a fi un punct de reper în argumentarea terapiei combinate.

Discuții

Pentru a aprecia raționalitatea administrării preparatelor antibacteriene și/sau antifungice este absolut indispensabilă argumentarea clinică/paraclinică a co-infecției bacteriene și/sau fungice, evidențierea agenților patogeni și sensibilității acestora pentru a asigura eficacitatea și inofensivitatea tratamentului administrat. Aspectele de utilizare rațională a preparatelor antimicrobiene la pacienții cu evoluție moderat-severă COVID-19, internați în secțiile de terapie, au fost abordate în lucrările precedente [12, 13, 14].

Studiile recente, deși au raportat o rată scăzută a infecțiilor bacteriene și fungice secundare asociate cu COVID-19, SARS-CoV-2 este un coronavirus nou care a sugerat că este original și, prin urmare, nu putem ignora faptul că cunoștințele noastre actuale despre SARS-CoV-2 sunt foarte limitate [15].

Boala COVID-19 severă este asociată cu o creștere a markerilor proinflamatori IL-1, IL-6 și factorul de necroză tumorală alfa (TNFalfa), o reducere a expresiei CD4 interferon-gamma și micșorarea celulelor TCD4 și TCD8, care cresc susceptibilitatea la infecții bacteriene și fungice. Inițial, s-a estimat, că o persoană care administrează imunodepresive, precum glucocorticoizi și anticorpi monoclonali, va avea un risc mai mare pentru COVID-19 sau starea imunodepresivă va provoca o boală COVID-19 mai severă. Cu toate acestea, imunodepresivele sunt utilizate în prezent, cu excepția cazului în care pacienții prezintă un risc mai mare de infecție severă cu COVID-19 sau sunt tratați cu doze mari de glucocorticoizi. Infecția cu SARS CoV-2 poate induce limfopenie semnificativă și persistentă, care la rândul său crește riscul de infecții oportuniste. Rezultatele de laborator ale pacienților cu COVID-19 au remarcat că circa 85% au prezentat limfopenie cu un număr absolut semnificativ mai scăzut de T-limfocite, celule TCD4+ și TCD8+. Limfocitele joacă un rol major în menținerea homeostaziei imune, iar

națiunea de fluconazole and nystatin was indicated in 12 patients with ceftriaxone, 1 with cefazolin, cefalexin and ciprofloxacin, in 2 with amoxicillin + clavulanic acid and 6 in combination with antibacterial therapy. Antifungal drugs in patients with COVID-19 were administered on the background of antibacterial therapy with 1 drug (208), 2 drugs (61) and more than 2 drugs (11). Linex (7) and subtyl (2) probiotics were prescribed to 9 patients. At the same time, 299 patients received dexamethasone and 14 patients received tocilizumab.

Laboratory investigations identified leukocytosis in 151 patients, leukopenia in 149 patients, lymphocytosis and lymphopenia in 189 and 111 cases, respectively. Immune status disorders characteristic for patients with COVID-19 (leukopenia, lymphocytopenia), as well as the administration of antibacterial drugs, glucocorticoids, tocilizumab and the presence of comorbidities may serve as an argument for concomitant prescription of antifungal preparations. The potential benefits of using antifungals should be evaluated in terms of the incidence of fungal co-infections, microbiota disorders caused by antibacterial preparations and cost-effectiveness. The safety and toxicity of antibacterial and antifungal drugs, depending on the duration of use and the potential for the development of resistance, need to be a point of reference in the argument for combination therapy.

Discussion

In order to assess the rationality of the administration of antibacterial and/or antifungal preparations, it is absolutely indispensable the clinical/paraclinical argumentation of the bacterial and/or fungal co-infection, the highlighting of pathogens and their sensitivity to ensure the efficacy and safety of the administered treatment. Aspects of rational use of antimicrobial preparations in patients with moderate-severe COVID-19 evolution, hospitalized in therapeutic departments, have been addressed in previous articles [12, 13, 14].

Recent studies, although they have reported a low rate of secondary bacterial and fungal infections associated with COVID-19, SARS-CoV-2 is a new coronavirus that has suggested that it is original and therefore we cannot ignore the fact that our current knowledges about SARS-CoV-2 are very limited [15].

Severe COVID-19 disease is associated with an increase in pro-inflammatory markers, such as IL-1, IL-6, and tumor necrosis alpha, less CD4 interferon-gamma expression, and fewer CD4 and CD8 cells, which increase the susceptibility to bacterial and fungal infections. Initially, it was estimated that a person administering immunosuppressants, such as glucocorticoids and monoclonal antibodies, would be at higher risk for COVID-19 or the immunosuppressive condition would cause more severe COVID-19 disease. However, immunosuppressants are currently used, unless patients are at increased risk of severe COVID-19 infection or are being treated with high doses of glucocorticoids. SARS-CoV-2 infection can induce significant and persistent lymphopenia, which in turn increases the risk of opportunistic infections. The laboratory results of patients with COVID-19 noted that about 85% had lymphope-

pacienții cu COVID-19 sunt extrem de sensibili la co-infecții fungice, cum ar fi candidoză, aspergiloză pulmonară, pneumonie pneumocistică, mucormicoză și criptococoză [16].

Motivul pentru identificarea co-infecțiilor la pacienții cu COVID-19 și justificarea necesității tratamentului empiric inițial cu antimicrobiene se datorează preocupărilor legate de complicațiile și reacțiile adverse care pot surveni la utilizarea de rutină și/sau excesivă a antibioticelor, precum și de dezvoltarea ulterioară a agenților patogeni bacterieni și fungici cu rezistență dobândită în spitale. Multe dintre pneumoniile virale pandemice au caracteristici clinice și radiologice similare care pot face dificilă distincția de alte cauze bacteriene, virale sau fungice de pneumonie și cine ar trebui sau nu să primească antibacteriene. Pandemia COVID-19 deja a avut implicații semnificative asupra rezistenței microbiene prin administrarea excesivă în mod obișnuit a antibioticelor, precum și utilizarea antimicrobienele ca „medicamente reutilizate” pentru tratarea infecției COVID în sine, chiar și fără co-infecție [17].

Morbiditatea și mortalitatea înalte printre pacienții cu COVID-19, absența opțiunilor terapeutice eficiente pentru infecția cu SARS CoV-2 și incertitudinea clinică în stările acute au determinat rate ridicate de prescriere a preparatelor antimicrobiene. Cu toate acestea, frecvența co-infecției confirmate sugerează restricționarea utilizării empirice a antibacterienelor. Prescrierea medicamentelor antimicrobiene ar trebui să fie limitată la persoanele cu caracteristici atipice ale COVID-19 (sputa purulentă sau pneumonie lobară) sau dovezi ale unei co-infecții non-respiratorii distincte. Culturile de sânge și spută efectuate înainte de administrarea tratamentului empiric antimicrobian și implicarea markerilor inflamatori în luarea deciziilor ar putea sprijini utilizarea judicioasă a antibacterienelor. Absența leucocitozei la momentul inițial și niveluri scăzute ale proteinei C reactive și procalcitoninei poate exclude co-infecția la aproximativ 50% dintre pacienții cu COVID-19. Efectuarea investigațiilor microbiologice și revizuirea permanentă a arsenalului de medicamente utilizate ar determina excluderea co-infecției suspectate, dar puțin probabilă, ce ar putea minimiza expunerea la antibioticoterapia inutilă. Preparatele antibacteriene, dacă sunt necesare, atunci selectarea trebuie adaptată la agenții patogeni probabili și la datele de rezistență locală, cu durata tratamentului limitată la 5 zile. Se recomandă utilizarea cât mai țintită a antimicrobienele cu limitarea folosirii preparatelor cu spectru larg, strategie încurajată la pacienții cu COVID-19 internați inițial în spital prin prisma unei potențiale nevoi de antimicrobiene cu spectru larg (β -lactamine + inhibitori de β -lactamază, carbapeneme etc.) pentru bolnavii cu infecții grave în unitățile de terapie intensivă [3].

Infecțiile fungice sistemice reprezintă o amenințare clinică în creștere cu disponibilitate limitată de medicamente. Clasele majore de medicamente antimicotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice sunt azolii (fluconazol, intraconazol, voriconazol, posaconazol), polienele (amfotericina B) și echinocandinele (caspofungina, micafungina, anidulafungina). Azolii posedă un efect fungicid și/sau fungistatic prin blocarea lanosterol 14-demetilazei (legată de gena ERG11) și dereglarea sintezei ergosterolului, component

nia with a significantly lower number of T-lymphocytes, TCD4+ and TCD8+ cells. Lymphocytes play a major role in maintaining immune homeostasis, and patients with COVID-19 are extremely susceptible to fungal co-infections such as candidiasis, pulmonary aspergillosis, pneumocystis pneumonia, mucormycosis and cryptococcosis [16].

The reason for identifying co-infections in patients with COVID-19 and to justify the need for initial empirical treatment with antimicrobials is due to concerns about complications and side effects that may occur with routine and/or excessive use of antibiotics, as well as the subsequent development of bacterial and fungal pathogens with acquired resistance in hospitals. Many pandemic viral pneumonias have similar clinical and radiological features that can make it difficult to distinguish from other bacterial, viral, or fungal causes of pneumonia and who should or may not receive antibacterial drugs. The COVID-19 pandemic has already had significant implications for microbial resistance through the routine overuse of antibiotics, as well as the use of antimicrobials as “reused drugs” to treat COVID infection itself, even without co-infection [17].

High morbidity and mortality among patients with COVID-19, the absence of effective treatment options for SARS-CoV-2 infection, and clinical uncertainty in acute conditions have led to high rates of antimicrobial prescription. However, the infrequency of confirmed co-infection suggests restrictive empirical antimicrobial usage. The prescription of antimicrobials should be limited to people with atypical characteristics of COVID-19 (purulent sputum or lobar pneumonia) or evidence of a distinct non-respiratory co-infection. Blood and sputum cultures before empirical antimicrobial treatment and incorporating trends in inflammatory markers into decision making could also support judicious antimicrobial use. The absence of leukocytosis at baseline and low levels of C-reactive protein and procalcitonin can exclude co-infection in approximately 50% of patients with COVID-19. Microbiological investigations and regular review of drug charts would exclude the suspected but unlikely co-infection, which could minimize exposure to unnecessary antimicrobial exposure. When antimicrobials are required, the choice of antimicrobial should be adapted to the probable pathogens and local resistance patterns, with the duration of treatment limited to 5 days. It is recommended to use antimicrobials as targeted as possible with the limitation of the use of broad-spectrum preparations, a strategy encouraged in patients with COVID-19 initially hospitalized in view of a potential need for broad-spectrum antimicrobials (β -lactams + β -lactamase inhibitors, carbapenems etc.) for patients with severe infections in intensive care units [3].

Systemic fungal infections are a growing clinical threat with limited drug availability. The major classes of antifungal drugs used to treat systemic fungal infections are azoles (fluconazole, intraconazole, voriconazole, posaconazole), polyenes (amphotericin B), and echinocandins (caspofungin, micafungin, anidulafungin). Azoles have a fungicidal and / or fungistatic effect by blocking lanosterol 14-demethylase (linked to the ERG11 gene) and disrupting the synthesis of ergosterol,

esențial al membranei citoplasmatică. Polienele sunt fungicide prin interacțiunea cu ergosterolii din membrana citoplasmatică cu formarea de pori și efluxul componentelor intracelulare. Echinocandinele determină un efect fungicid prin inhibarea sintezei 1,3-beta-gluconului, o componentă esențială a peretelui celular al fungilor [18, 19].

Azoli, și în special fluconazolul este un medicament pe larg utilizat în practica medicală datorită costului mic, disponibilității în formă tabletată, unui regim convenabil de administrare și unui număr relativ redus de reacții adverse. Utilizarea frecventă și deseori excesivă a determinat creșterea rezistenței fungilor la grupa azolică, inclusiv rezistență încrucișată. Datele investigațiilor microbiologice, disponibile în studiul nostru doar pentru 5 pacienți (transferați din secția de terapie intensivă), a demonstrat rezistență la fluconazol și toate medicamentele din grupa azolică. În 3 cazuri fluconazolul a fost asociat cu nistatină. Unele dovezi sugerează că utilizarea profilactică a fluconazolului poate fi avantajoasă la nou-născuții prematuri, la beneficiarii de transplant, pacienți internați în unități de terapie intensivă și alte grupe de pacienți cu risc crescut, precum și pacienții cu COVID-19, având în vedere dereglările caracteristice maladiilor, precum și terapiile medicamentoase administrate [18-21].

Utilizarea echinocandinelor și polienelor se recomandă dacă pacienții au administrat anterior azoli, în caz de infecție severă, la pacienții infectați cu *C. glabrata*, considerată foarte rezistentă la azoli. Echinocandinele sunt, conform celor mai recente studii, medicamente antifungice de primă alegere în cazuri severe de candidemie [18].

Una din problemele determinate de utilizarea azolilor constituie dezvoltarea rezistenței, cauzată de: creșterea expresiei pompelor de eflux (familii de proteine: ABC, MFS, CDR, MDR) în membrana citoplasmatică la *Candida* cu reducerea acumulării medicamentului în celule și mutațiile din gena ERG11, care codifică lanosterol 14 α -demetilaza cu creșterea cantităților de enzimă [18-22].

Creșterea infecțiilor candidozice cauzate de speciile non-albicans (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosa*) poate fi influențată de medicamentele prescrise de clinicieni pentru tratamentul și profilaxia candidozei invazive. Rezistența la fluconazol a acestor specii poate varia în diferite regiuni ale globului între 12% – 18%, iar pentru unitățile de terapie intensivă până la 50% în funcție de doza antimicoticului și izolatele rezistente. O rată de până la 93% poate prezenta *C. auris*, iar *C. krusei* poate determina o rezistență înăscută [20, 22, 23].

Creșterea rezistenței fungilor, în special *C. glabrata* și *C. krusei*, la fluconazol a determinat evidențierea preparatelor antimicotice utile pentru tratamentul profilactic al candidozei, cauzate de antibioticoterapie. S-a constatat, că nistatina este eficientă împotriva tuturor speciilor de *Candida* și nu a fost documentată nicio rezistență la utilizarea acesteia [24].

Modificarea microbiotei induse de infecția SARS-CoV-2, multiplicarea florei intestinale potențial patogene, translocarea din intestin a acesteia sub acțiunea diferitor factori și dereglările imune reprezintă o verigă importantă în dezvoltarea micozelor, inclusiv sistemice. De aceea, medicii clinicieni includ pentru profilaxia acestora administrarea de probiotice,

an essential component of the cytoplasmic membrane. Polyenes are fungicidal by the interaction with ergosterols in the cytoplasmic membrane with the formation of pores and the outflow of intracellular components. Echinocandins cause a fungicidal effect by inhibiting the synthesis of 1,3-beta-glucan, an essential component of the fungal cell wall [18, 19].

Azoles, and especially fluconazole, is a widely used drug in medical practice due to its low cost, availability in tablet form, convenient dosing regimen, and relatively low number of side effects. Frequent and excessive use has led to an increase in fungal resistance to the azole group, including cross-resistance. Microbiological investigation data, available in our study for only 5 patients (transferred from the intensive care unit), demonstrated resistance to fluconazole and all azole drugs. In 3 cases fluconazole was combined with nystatin. Some evidence suggests that prophylactic use of fluconazole may be beneficial in premature infants, transplant recipients, patients in intensive care units, and other groups of high-risk patients, as well as patients with COVID-19, due to characteristics of the disease, as well as drug therapies administered [18-21].

The use of echinocandins and polyenes is recommended if patients have previously received azoles, in case of severe infection, in patients infected with *C. glabrata*, which is considered very resistant to azoles. Echinocandins are, according to the latest guidelines, the first antifungal drug choice in severe cases of candidiasis [18].

One of the problems caused by the use of azoles is the development of resistance, caused by: increased expression of efflux pumps (families of efflux proteins: ABC, MFS, CDR, MDR) in the cytoplasmic membrane of *Candida* with reduced accumulation of the drug in cells; mutations in the ERG11 gene encoding lanosterol 14 α -demethylase with increasing amounts of enzyme [18-22].

The notable increase in the incidence of infections caused by non-albicans species (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) may be influenced by drugs prescribed by clinicians for the treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. The resistance to fluconazole of these species can vary in different regions of the globe between 12%-18%, and for intensive care units up to 50% depending on the dose of antifungal and resistant isolates. A rate of up to 93% may present *C. auris*, and *C. krusei* may cause innate resistance [20, 22, 23].

The increase in resistance of fungi, especially *C. glabrata* and *C. krusei*, to fluconazole has led to the evidence of antifungal preparations useful for the prophylactic treatment of candidiasis, caused by antibiotic therapy. Nystatin has been found to be effective against all *Candida* species and no resistance has been documented with its use [24].

Modification of the microbiota induced by SARS-CoV-2 infection, multiplication of potentially pathogenic intestinal flora, translocation of its intestine under the action of various factors and immune disorders are associated with development of mycoses, including systemic. Therefore, clinicians include for their prophylaxis the administration of probiotics, symbiotics. In our study, only 9 patients received treatment with probiotics: Linex (*Lactobacillus acidophilus* subsp. *Gas-*

simbiotice. În cazul studiului doar 9 pacienți au beneficiat de tratament cu probiotice: Linex (*Lactobacillus acidophilus* subsp. *Gasseri*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) și subtil (*Bacillus subtilis*).

Efectele pleiotrope ale probioticelor, care ar avea consecințe benefice la pacienții cu COVID-19 ar putea determina administrarea mai frecventă a acestora în practica medicală. Probioticele au fost definite ca microorganisme vii care conferă un beneficiu gazdei atunci când sunt administrate în cantități adecvate. Formulările probiotice sunt produse microecologice care îmbunătățesc arhitectura florei intestinale, diminuează creșterea microbilor dăunători și îmbunătățesc răspunsul imun. În prezent, probioticele cele mai cercetate includ *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* etc. Deși mecanismul probioticelor se concentrează la nivelul tractului gastrointestinal, efectul probioticelor nu se limitează la locul inițial al infecției. Probioticele pot acționa asupra organismului prin modularea imună. Pleiotropismul probioticelor cuprinde stabilizarea barierelor biologice ale tractului intestinal și modularea echilibrului florei intestinale. Probioticele asigură acțiune antimicrobiană, restabilesc funcția celulelor epiteliale intestinale, inhibă aderența și creșterea agenților patogeni, măresc antagonismul competitiv, secretă substanțe antimicrobiene precum bacteriocinele, cresc activitatea enzimelor digestive și sintetizează acizii organici, exprimă și eliberează glicoproteinele din mucoase prin sinteza proteinelor de joncțiune între celulele epiteliale, îmbunătățind astfel integritatea epitelială și funcția de barieră cu prevenirea migrării microbilor intestinali și a endotoxinelor. În plus, probioticele induc și eliberarea de defensine din epitelium, peptide mici active împotriva bacteriilor, fungilor și virușilor și de stabilizare a funcției de barieră a intestinului. Metabolizii specifici ai probioticelor modulează căile de semnalizare și metabolice în diferite celule. Diverse componente ale metabolomului probiotic (peroxid de hidrogen, amine, acizi organici și bacteriocine) interacționează cu mai multe ținte în căile metabolice ale gazdei care reglează inflamația, angiogeneza, metastazia și proliferarea celulară, diferențierea și apoptoza [25, 26].

Unele studii sugerează că peste 60% din pacienții cu COVID-19 suferă de disbioză microbiană cu deficit de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* cu simptome gastrointestinale (diaree, greață, vomă). În aceste studii circa 58%–71% dintre pacienții cu COVID-19 au primit antibiotice, iar diareea a fost raportată la 2%–36% dintre aceștia. Fortificarea microflorei colonice utilizând probiotice diminuează infecția secundară și diareea la pacienții care primesc antibiotice. Dovezile susțin rolul probioticelor în reglarea sistemului imun, sugerând un rol definitiv în infecțiile virale. Suplimentarea cu probiotice ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea în COVID-19. Probioticele pot inhiba furtuna de citokine prin creșterea simultană a imunității înnăscute și evitarea exagerării imunității adaptative, care este provocată să răspundă rapid la atacul viral. Suprimarea răspunsului citokinilor inflamatorii indusă de probiotice poate preveni atât severitatea, cât și apariția SDRA [10, 26, 27].

Majoritatea indivizilor sunt colonizați asimptomatic cu *Candida* și, atunci când condițiile de mediu permit creșterea excesivă a candidelor, colonizarea poate duce la infecția și in-

seri, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) and subtil (*Bacillus subtilis*).

The pleiotropism of probiotics, which would have beneficial effects in patients with COVID-19, could lead to their more frequent administration in medical practice. Probiotics have been defined as living microorganisms that confer a health benefit on a host when administered in appropriate amounts. Probiotic formulations are microecological products that improve the intestinal flora's architecture, diminish the growth of harmful microbes, and improve the immune response. Currently, the most researched probiotics include *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* etc. Although the mechanism of probiotics focuses on the gastrointestinal tract, the effect of probiotics is not limited to the initial site of infection. Probiotics can act on the body through immune modulation. Probiotic pleiotropism comprises stabilizing the biological barriers of the intestinal tract and modulating the balance of the intestinal flora. Probiotics provide antimicrobial action, restore the function of intestinal epithelial cells, inhibit the adhesion and growth of pathogens, increase competitive antagonism, secrete antimicrobial substances such as bacteriocins, increase the activity of digestive enzymes and synthesize organic acids, express and release epithelial cells, thereby improving epithelial integrity and mechanical barrier function, and preventing the displacement of the intestinal microbes and endotoxins. In addition, probiotics also induce the release of defensins from the epithelium, small peptides active against bacteria, fungi and viruses, and stabilize the barrier function of the intestine. The specific metabolites of probiotics modulate signaling and metabolic pathways in different cells. Various components of the probiotic metabolome (hydrogen peroxide, amines, organic acids and bacteriocins) interact with several targets in the host's metabolic pathways that regulate inflammation, angiogenesis, metastasis and cellular proliferation, differentiation, and apoptosis [25, 26].

Some studies suggest that over 60% of patients with COVID-19 suffer from microbial dysbiosis with depleted *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* with gastrointestinal symptoms (diarrhea, nausea, vomiting). In these studies, about 58%–71% of patients with COVID-19 received antibiotics, and diarrhea was reported in 2%–36% of them. Strengthening the colonic microflora using probiotics diminishes secondary infection and diarrhea in patients receiving antibiotics. Evidence supports the role of probiotics in regulating the immune system, suggesting a definitive role in viral infections. Probiotic supplementation could reduce morbidity and mortality in COVID-19. Probiotics can inhibit the cytokine storm by simultaneously boosting the innate immunity and avoiding the exaggeration of adaptive immunity, which is challenged to respond quickly to the viral attack. Suppression of the inflammatory cytokine response induced by probiotics can prevent both the severity and the occurrence of ARDS [10, 26, 27].

Most individuals are asymptotically colonized with *Candida*, and when environmental conditions allow for excessive growth of fungi, colonization can lead to infection and invasion of host tissues. Many studies have shown that prolonged damage to the intestinal mucosa could be directly correlated with

vazia țesuturilor gazdă. Multe studii au arătat că deteriorarea prelungită a mucoasei intestinale ar putea fi direct corelată cu translocația *Candida*. Capacitatea Candidei de a adera pe suprafețe cu producerea biofilmului este un alt factor crucial de virulență care ar putea avea implicații clinice severe specifice pacienților cu dispozitive medicale implantate, cum ar fi cateterele venoase centrale, stimulatoarele cardiace și valvele cardiace mecanice sau biologice. S-a demonstrat că biofilmele *Candida* pe materiale abiotice, precum dispozitivele medicale (catetere venoase urinare și centrale, stimulatoare cardiace, valve cardiace mecanice, proteze articulare, lentile de contact) contribuie la infecții fatale. S-a demonstrat că biofilmele *Candida* afectează suprafețele epiteliale, provocând vaginite sau afte și, în cazuri rare, pot afecta endoteliul vascular și pot evolua către endocardită. Prin urmare, metodele pentru a restricționa aderența și, în cele din urmă, formarea biofilmului sunt terapii eficiente [28, 29].

Speciile de lactobacili au fost descrise ca fiind capabile de inhibarea agenților patogeni prin concurența de adeziune, producerea de acizi, bacteriocine, biosurfactanți, hidrogenperoxid și molecule de coagregare. De asemenea, sunt capabili să producă molecule cu proprietăți de biosurfactant care afectează aderența inițială a *C. albicans* la suprafețele gazdă și afectează creșterea biofilmului. În plus, probioticele pot stimula sistemul imun al gazdei lor prin activare celulară care va duce la producerea de interleukine, cum ar fi factorul de necroză tumorală, IL-1b, IL-6 și IL-17, care sunt importante în direcționarea răspunsurilor imune la fungi, contribuind la un sistem imun mai competent împotriva infecțiilor cu *C. albicans* [30].

Concluzii

1. Prescrierea empirică a antibacterienelor la 93% de pacienți spitalizați cu COVID-19 formă moderat-gravă a fost determinată de agravarea stării pacienților prin prezența simptomelor clinice, radiologice și de laborator de pneumonie și de dificultatea diagnosticului co-infecției bacteriene.

2. Pentru tratamentul empiric inițial al co-infecției bacteriene și/sau fungice ar fi binevenită selectarea cât mai țintită a preparatelor antibacteriene în baza simptomelor clinice certe, datelor de laborator și radiologice, precum și a investigațiilor microbiologice și sensibilității agenților patogeni.

3. Administrarea antimicoticelor la 100% din pacienți supuși antibioticoterapiei a fost cauzată de utilizarea preparatelor antimicrobiene cu o influență demonstrată asupra microflorei intestinale inclusiv *Lactobacillus* și *Bifidobacterium* (beta-lactamine, macrolide, fluorochinolone), precum și de prescrierea imunodepresivelor (glucocorticoizi, tocilizumab), prezența limfopeniei și leucopeniei.

4. Terapia cu glucocorticoizi, tocilizumab și dereglările imune caracteristice pentru pacienții cu COVID-19 constituie factori de risc pentru dezvoltarea co-infecției și/sau suprainfecției bacteriene și fungice și necesită o argumentare minuțioasă pentru prescrierea preparatelor antimicrobiene conform rezultatelor investigațiilor microbiologice și datelor de rezistență locală.

5. Utilizarea probioticelor la pacienții cu COVID-19, cărora li s-a administrat antibacteriene și antimicotice, a fost binevenită pentru profilaxia consecințelor tratamentului antimicro-

Candida translocation. *Candida's* ability to adhere to surfaces with biofilm production is another crucial virulence factor that could have severe clinical implications specific to patients with implanted medical devices, such as central venous catheters, pacemakers, and mechanical or biological heart valves. *Candida* biofilms on abiotic materials, such as medical devices (urinary and central venous catheters, pacemakers, mechanical heart valves, joint prostheses, contact lenses) have been shown to contribute to fatal infections. *Candida* biofilms have been shown to affect epithelial surfaces, causing vaginitis or thrush, and in rare cases may breach the vascular endothelium and progress to endocarditis. Therefore, methods designed to restrict adhesion and, ultimately, biofilm formation are effective therapies [28, 29].

Lactobacillus species have been described as being able of pathogen inhibition by adhesion competition, production of acids, bacteriocins, biosurfactants, hydrogen peroxide and coaggregation molecules. They are also able of producing molecules with biosurfactant properties that affects the initial adhesion of *C. albicans* to host surfaces and impairs the biofilm growth. In addition, probiotics can stimulate the immune system of their host through cellular activation that will result in the production of interleukins, such as tumor necrosis factor, IL-1b, IL-6 and IL-17 which are important in targeting immune responses to fungi, contributing to a more competent immune system against *C. albicans* infections [30].

Conclusions

1. The empirical prescription of antibacterial for 93% of hospitalized patients with moderate-severe Covid-19 was argued by the worsening in patients, determined from clinical, radiological, and laboratory data suggestive for pneumonia, and the difficulty of diagnosing bacterial co-infection.

2. For the initial empirical treatment of bacterial and/or fungal co-infection, the most targeted selection of antibacterial preparations based on clinical symptoms, laboratory and radiological data, as well as on microbiological investigations and susceptibility of pathogens would be recommended.

3. The administration of antifungals for 100% of patients exposed to antibiotic therapy was determined by the use of antimicrobial preparations with a demonstrated influence on the intestinal microflora including *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* (beta-lactamines, macrolides, fluoroquinolones) and the prescription of immunosuppressants (glucocorticoids, tocilizumab), lymphopenia and leukopenia.

4. Glucocorticoid therapy, tocilizumab and immune disorders characteristic for patients with COVID-19 are risk factors for the development of bacterial and fungal co-infection and/or superinfection and require a thorough argument for prescribing antimicrobial preparations adapted to microbiological investigations results and local resistance patterns.

5. The use of probiotics in patients with COVID-19, who have been administered antibacterial and antifungals, was done for the prophylaxis of the antimicrobial treatment consequences (intestinal dysmicrobism, candidiasis and *Clostridium difficile* infection).

bian (posibilitatea dismicrobismului intestinal, candidozei și infecției cu *Clostridium difficile*).

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de natură financiară sau nonfinanciară, în legătură cu cercetarea sau publicația în cauză.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la elaborarea manuscrisului.

Referințe / references

- https://covid19.who.int vizualizat la 12.08.21
- Peng J, Wang Q, Mei H. *et al.* Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13 (6): 7745-7757. doi: 10.18632/aging.202742.
- Russell C, Fairfield C, Drake T. *et al.* Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalized with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicenter, prospective cohort study. *Lancet Microbe*, 2021 Jun 2. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
- Seaton R, Gibbons C, Cooper L. *et al.* Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J. Infect.* 2020; 81 (6): 952-960. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.024.
- Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S. *et al.* Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 patients from Iran: species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*, 2020; 63: 771-778. login.research4life.org/tacsgr1 doi.org/10.1111/myc.13137.
- Mulet Bayona J, Tormo Palop N, Salvador García C. *et al.* Impact of the SARS-CoV-2 pandemic in candidaemia, invasive aspergillosis and antifungal consumption in a tertiary hospital. *J. Fungi (Basel)*. 2021; 7 (6): 440. doi: 10.3390/jof7060440.
- Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J. *et al.* COVID-19 – associated pulmonary aspergillosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2021; 27 (4): 1077-1086. doi:10.3201/eid2704.204895.
- Lai C.C., Yu W.L. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: a literature review. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2021; 54 (1): 46-53. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004.
- Andrade J, Kumar S, Kumar A. *et al.* Application of probiotics in candidiasis management. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 22:1-16. doi: 10.1080/10408398.2021.1926905.
- Gautier T, David-Le Gall S, Sweidan A. *et al.* Next-Generation probiotics and their metabolites in COVID-19. *Microorganisms* 2021, 9, 941. https://doi.org/10.3390/microorganisms9050941.
- Kullar R, Johnson S, McFarland L, Goldstein E. Potential roles for probiotics in the treatment of COVID-19 patients and prevention of complications associated with increased antibiotic use. *Antibiotics* 2021, 10, 408. https://doi.org/10.3390/antibiotics10040408
- Bacinschi N, Pleșca C, Caracaș A. *et al.* Terapia antibacteriană a pneumoniilor comunitare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2021; 1 (69): 116-120. doi.org/ 10.52692/1857-0011.2021.1-69.
- Catcov C., Chișlaru S., Pogonea I., Bacinschi N. Particularitățile tratamentului pneumoniilor comunitare la pacienții cu COVID-19. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2021; 1 (69): 107-110. doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69
- Chianu M., Arteni I., Crasiuc Iu. *et al.* Aspecte de utilizare a antibioticelor la pacienții cu COVID-19. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2021; 1 (69): 104-107. doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.
- Manna S., Baidara P., Mandal S. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health.* 2020; 13 (10): 1397-1404. doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.003.
- Bhatt K., Agolli A., Patel M. *et al.* High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova)*. 2021; 9 (1): e126. doi: 10.15190/d.2021.5.
- Feldman C., Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia*, 2021, 13, 5. https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w.
- Silva S., Rodrigues C., Araújo D. *et al.* Candida species biofilms' antifungal resistance. *Journal of Fungi*, 2017; 3 (1):8. doi.org/10.3390/jof3010008.
- Ksiezopolska E., Gabaldón T. Evolutionary emergence of drug resistance in Candida opportunistic pathogens. *Genes*, 2018; 9 (9):461. doi.org/10.3390/genes9090461.
- Berkow E., Lockhart S. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective. *Infect Drug Resist.* 2017; 10: 237-245 doi.org/10.2147/IDR.S118892.
- Krishnasamy L., Krishnakumar S., Kumaramanickavel G., Saikumar K. Molecular mechanisms of antifungal drug resistance in Candida species. 2018; 12 (9): DE01-DE06. www.doi.org/10.7860/JCDR/2018/36218/11961.
- Wiederhold N. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist.*, 2017; 10: 249-259. doi.org/10.2147/IDR.S124918.
- Pfaller M. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am. J. Med.* 2012; 125(1 Suppl): S3-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.11.001.
- Rundjan L., Wahyuningsih R., Oeswadi C. *et al.* Oral nystatin prophylaxis to prevent systemic fungal infection in very low birth weight preterm infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, 2020; 20, 170. doi.org/10.1186/s12887-020-02074-0.
- Li D., Li Q., Liu C. *et al.* Efficacy and safety of probiotics in the treatment of Candida-associated stomatitis. *Mycoses*, 2014; 57: 141-146. doi.org/10.1111/myc.12116.
- Kurian S., Unnikrishnan M., Miraj S. *et al.* Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects [published online ahead of print, 2021 Mar 19]. *Arch Med. Res.* 2021; S0188-4409(21)00047-3. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.002
- Mundula T., Ricci F., Barbeta B. *et al.* Effect of probiotics on oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2019; 11 (10): 2449. doi.org/10.3390/nu11102449.
- Kunyeit L., Kurrey N.K., Anu-Appaiah K., Rao R. Probiotic yeasts inhibit virulence of non-albicans Candida species. *mBio*. 2019; 10: e02307-19. doi.org/10.1128/mBio.02307-19.
- Russo A., Carriero G., Farcomeni A. *et al.* Role of oral nystatin prophylaxis in cardiac surgery with prolonged extracorporeal circulation. *Mycoses*, 2017; 60: 826-829. login.research4life.org/tacsgr1 doi.org/10.1111/myc.12680.
- Ribeiro F., Rossoni R., de Barros P. *et al.* Action mechanisms of probiotics on Candida spp. and candidiasis prevention: an update. *J. Appl. Microbiol.* 2020; 129: 175-185. doi.org/10.1111/jam.14511.