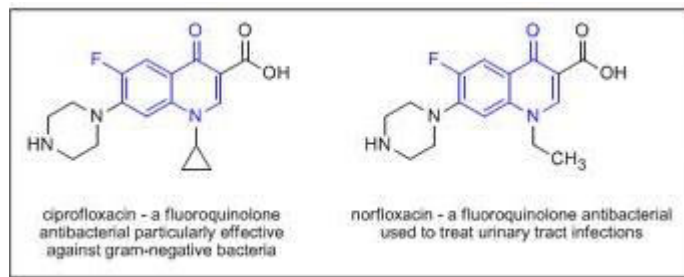


Antibiotiki: 3. del

Bojana Beovic

UKC Ljubljana

Fluorokinoloni



„generacija“	predstavnik	posebnosti protimikrobnega spektra
1	nalidiksična kislina, norfloksacin	po Gramu negativni bacili (uroantispetik)
2A	pefloksacin, ofloksacin, ciprofloksacin	po Gramu negativni bacili (ciprofloksacin: <i>P. aeruginosa</i>)
2B	levofloksacin	nekoliko bolj aktiven proti po Gramu pozitivnim kokom (pnevmokom), v višjih odmerkih učinkovit proti <i>P. aeruginosa</i>
3	moksifloksacin	boljša učinkovitost proti po Gramu pozitivnim kokom in anaerobom

Protimikrobni spekter in klinična uporaba fluorokinolonov

	P. aeruginosa	Po Gramu negativne bakterije	Po Gramu pozitivne bakterije	Anaerobi
Terapevtska koncentracija lokalno		norfloksacin		
Sistemsko zdravljenje		ciprofloksacin		
		levofloksacin		
		moksifloksacin		

Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti

- Ciprofloksacin, levofloksacin in moksifloksacin so v peroralni in IV obliki, **zelo dobra biološka uporabnost levofloksacina in moksifloksacina**
- Na biološko uporabnost vplivajo nekatere snovi, ki **zmanjšujejo želodčno kislost**: odmerki ob različnem času
- Prirejanje odmerkov **levofloksacina in ciprofloksacina pri ledvični insuficienci**
- Delovanje fq je odvisno od **maksimalne koncentracije in AUC**

Občutljivost tarčnih bakterij za fluorokinolone v Sloveniji 2015 (%)

	ciprofloksacin	levofloksacin	moksifloksacin
<i>S. aureus</i>	90		
MRSA	16		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	99	100
<i>Enterococcus faecialis</i>	76		
<i>Enterococcus faecium</i>	4		
<i>E. coli</i>	79		
<i>E. coli</i> ESBL	10		
<i>K. pneumoniae</i>	77		
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	7		
<i>P. aeruginosa</i>	82		
<i>Acinetobacter spp.</i>	54		
<i>Salmonella spp.</i>	78 (leta 2011: 99)		
<i>Campylobacter jejuni</i>	35		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	38		

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Kolman J, Lorenčič - Robnik S, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdolšek B, Žolnir - Dovč M. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2015. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

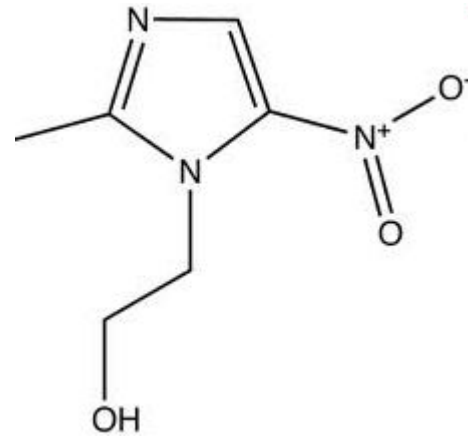
Klinična uporaba fluorokinolonov

- **TREBUH:** v kombinaciji z zdravili, ki delujejo na anerobe za zdravljenje okužb v **trebušni votlini**. Moksifloksacin ponekod uporabljajo za to indikacijo tudi kot monoterapijo.
- **PLJUČA:** moksifloksacin in levofloksacin uporabljamo za zdravljenje **zunajbolnišnične pljučnice in atipične pljučnice** ter **akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa** pri bolnikih, ki ne morejo zaradi preobčutljivosti ali možne odpornosti uporabljati penicilinskih ali makrolidnih antibiotikov.
- **SEČILA:** norfloksacin ciprofloksacin in levofloksacin uporabljamo za zdravljenje **okužb sečil**, norfloksacin je le za cistitis
- **DRISKA:** ciprofloksacin uporabljamo za zdravljenje **akutne driske**, če je zdravljenje z antibiotiki indicirano in usmerjeno za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo salmonele in šigele
- **SPO:** zdravljenje **spolno prenosljivih okužb**

Pomembni stranski učinki in součinkovanja fluorokinolonov

- **prebavne motnje**
- **epileptični krči in drugi nevrološki znaki/simptomi**, še posebej sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki ali teofilinom.
- podaljševanje **QT dobe**, zato je potrebna pazljivost pri srčnih bolnikih, še posebej tistih, ki jemljejo antiaritmike (amiodaron, prokainamid).
- hemoliza in huda okvara jeter.
- **fotosenzitivnost**
- **ruptura Ahilove tetive** (kortikosteroidi).
- povečan učinek varfarina
- ciprofloksacin in pefloksacin inhibirata metabolizem teofilina
- **dajanju otrokom, nosečnicam in doječim materam se izogibamo**, ker pri poskusnih živalih vplivajo na razvoj hrustanca. Prehajajo tudi v mleko.
- aplikacija dvo- in trivalentnih kationov (npr. pripravkov, ki vsebujejo kalcijeve ali železove soli, nekateri antacidi) skupaj s ciprofloksacinom, moksifloksacinom ali levofloksacinom pomembno zmanjša njune koncentracije, zato ju dajemo nekaj ur pred ali pa šele nekaj ur po jemanju teh pripravkov. Podoben vpliv imajo mlečni izdelki na ciprofloksacin, zato morajo miniti vsaj 2 uri med aplikacijo antibiotika in uživanjem take hrane.

Metronidazol



Farmakokinetika

- dobra peroralna absorpcija
- dobro prehaja v vsa tkiva, tudi osrednje živčevje in v abscese,
- metabolizem pa poteka v jetrih

Protimikrobni spekter

- po Gramu negativne in nekatere po Gramu pozitivne anaerobne bakterije
- zajedavci: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*



Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani



Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 2013

Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Avtorji poročila so vodje bakterioloških laboratorijev in služb Inštituta za mikrobiologijo imunologijo:

Mateja Pirš
Samo Jeverica
Veronika Križan-Hergouth
Manica Mueller-Premru
Katja Seme
Nataša Švent-Kučina

Analiza podatkov:
Mateja Pirš

Računalniška in tehnična podpora:
Robert Tratar
Mateja Škamperle

Anaerobne bakterije (% S)

Anaerobne bakterije

	N	PEN	AMC	IPM	KLI	MET
Clostridium spp.	97	86,6	100	97,9	75,3	100
GPAK	310	97,1	99,7	100	72,3	100
Bacteroides spp.	561	3,4	93,6	98,9	66,5	100
Prevotella spp.	344	45,9	97,1	100	64,5	99,7
Fusobacterium spp.	208	95,7	99,0	100	97,6	98,6

N število prvih izolatov, GPAK gram pozitivni anaerobni koki, PEN penicilin, AMC amoksiklav, IPM imipenem, KLI klindamicin, MET metronidazol

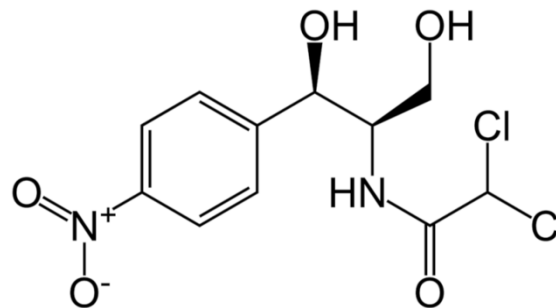
Klinična uporaba metronidazola

- skupaj z aminoglikozidnimi ali betalaktamskimi antibiotiki za zdravljenje in preprečevanje (ob kirurškem posegu) mešanih okužb v trebušni votlini,
- zdravljenje blagih do zmernih okužb, ki jo povzroča *C. difficile*
- skupaj z drugimi antibiotiki za zdravljenje okužb s *H. pylori*
- zdravljenje bakterijske vaginoze
- nekatere druge okužb z zajedavci.

Stranski učinki metronidazola

- kovinski okus v ustih
- nevropatija, ki se lahko pojavi po večkratnih kratkotrajnih terapijah, opisani pa so tudi primeri psihoze
- če ob jemanju metronidazola uživamo alkohol, se pojavi disulfiramski učinek

Kloramfenikol



Farmakokinetika

- Zelo dobra absorpcija peroralno in *per rectum*, tudi iv, mazila, kapljice...
- Dobro prehajanje prav v vsa tkiva

Protimikrobni spekter

- izredno širok
- med grampozitivnimi koki ne deluje le na enterokoke in stafilokoke, zelo je učinkovit tudi proti gramnegativnim bacilom.
- rikecije, klamidije in mikoplazme

Klinična uporaba kloramfenikola

- klinična raba kloramfenikola je omejena zaradi hudih stranskih učinkov.
- okužbe osrednjega živčevja (gnojni meningitis, absces) pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge antibiotike
- zdravljenje rikeciov pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge antibiotike
- v deželah tretjega sveta ga še vedno uporabljajo pogosteje, saj omogoča enostavno peroralno ali celo rektalno zdravljenje hudih okužb, npr. gnojnega meningitisa pri otrocih.

Stranski učinki kloramfenikola

- aplazija kostnega mozga
 - od odmerka odvisna zavora, ki je pogosta in reverzibilna po ukinitvi zdravila
 - idiosinkrastična oblika: gre za ireverzibilno aplastično anemijo, ki se lahko pojavi še mesece po koncu zdravljenja in po kateremkoli načinu aplikacije zdravila, tudi po kapljicah za oči, čeprav je najpogostejša po peroralnem zdravljenju. Smrtnost je velika, pri tistih, ki okrevajo pa se v večjem številu pojavlja akutna levkemija.
- sindrom sivega otroka. Smrtnost je 40%. Podoben učinek so opazili pri odraslih, ki so prejeli previsoke odmerke kloramfenikola.

Rifampicin

- **Farmakokinetika**
- Dobra peroralna absorpcija, parenteralna oblika na voljo le izjemoma
- Izločanje v žolč, nato zapade enterohepatični cirkulaciji (iz črevesa se ponovno absorbira, nato ponovno izloči).

- **Protimikrobni spekter IZJEMNO ŠIROK**
- Rifampicin je zelo širokospektralen antibiotik.
- Po Gramu pozitivne bakterije: stafilokoki, streptokoki, nekoliko manj enterokoki, *Bacillus* spp, listerija, nokardija, klostridiji.
- Po Gramu negativna bakterije: neiserije, *H. influenzae*, enterobakterije razen samonel in šigel, tudi *P. aeruginosa* je odporen.
- legionele, *H. pylori* in bartonele.
- različne vrste mikobakterij,
- rikecije, klamidije in anaplazme, neglerije, lišmenije in plazmodije.

- **Slovenija 2015:** 1% MRSA R, drugi *S. aureus* 100% občutljivi, prav tako *M. tuberculosis*

Štrumbelj I, et al. SKUOPSZ

Klinična uporaba rifampicina

Rifampicin navadno uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili, deloma zaradi **sinergističnega** učinka, ki ni vedno dobro dokazan, predvsem pa zaradi hitrega razvoja odpornosti, če uporabljamo rifampicin kot monoterapijo

KOMBINACIJE

- **tuberkuloza** in okužbe z nekaterimi drugimi mikobakterijami (z izoniazidom, pirazinamidom, etambutolom in drugimi protituberkuloznimi zdravili)
- **lepra** (z dapsonom in klofaziminom)
- hude stafilokokne okužbe (z vankomicinom in gentamicinom ali s ciprofloksacinom- **okužbe umetnih sklepov** – prehajanje v biofilm, vpliv na bakterije v stacionarni fazi)
- **bruceloza** (s tetraciklini, streptomycinom in/ali trimetoprimom s sulfometoksazolom)

MONOTERAPIJA

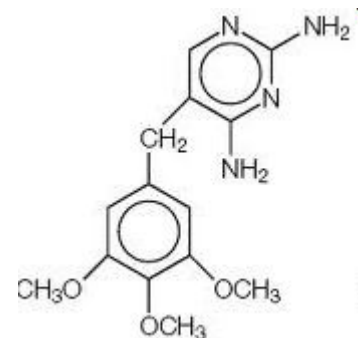
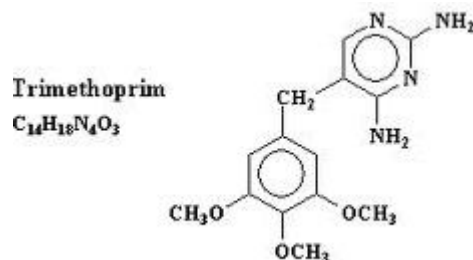
- **preprečevanje meningitisa**, ki ga povročata *H. influenzae* in *N. meningitidis* (kot monoterapija)

Součinkovanja in stranski učinki rifampicina

- hepatotoksičnost, zato je treba spremljati aktivnost jetrnih encimov med terapijo
- oranžno obarvanje tekočin, tudi solzne tekočine (kontaktnih leč!)
- indukcija jetrnih mikrosomalni encimov, kar povzroča zmanjšanje učinka varfarina, hormonskih kontraceptivov in glukokortikoidov in drugih zdravil, ki se metabolizirajo v jetrih s pomočjo družine encimov CYP 450 **zelo težavno**
- gripi podobno stanje

Sulfonamidi in trimetoprim

- Trimetoprim in sulfametoksazol zavirata dve zaporedni mest v sintezi folne kisline
- Najbolj učinkovito je masno razmerje 5:1 = 400 mg SMX + 80 mg TMP



Farmakokinetika TMP-SMX

- Dobra peroralna absorpcija
- Visoke koncentracije v seču
- Dobro prehajanje v OŽS
- Presnova poteka v jetrih z acilacijo

Protimikrobni spekter TMP-SMX

- sulfametoksazol v kombinaciji s trimetoprimom ali samostojno deluje na številne po Gramu pozitivne in negativne mikroorganizme, mnogi pa so v dolgih letih uporabe zdravila postali nanj odporni.
- *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocytogenes*

Občutljivost bakterij za TMP-SMX v Sloveniji 2015

- ***S. aureus*: 100% občutljivost**
- **MRSA: 99% občutljivost**
- ***E. coli*: 71% občutljivost**
- ***E. coli* ESBL: 22% občutljivost**
- ***Salmonella spp.*: 97% občutljivost**
- ***Acinetobacter spp.*: 76% občutljivost**

Strumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Kolman J, Lorenčič - Robnik S, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdolšek B, Žolnir - Dovč M. *Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2015*. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

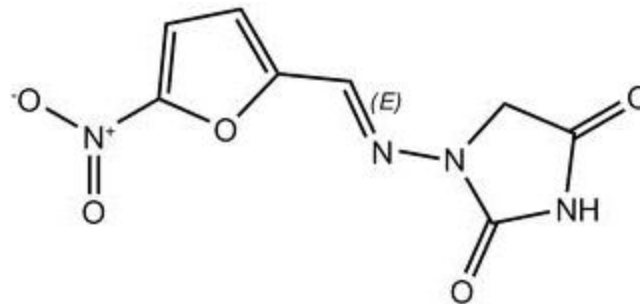
Klinična uporaba TMP-SMX

- **TMP** samostojno uporabljamo predvsem za zdravljenje **okužb sečil**.
- TMP-SMX lahko uporabljamo za zdravljenje številnih pogostih okužb, če so povzročitelji za kombinacijo občutljivi, **najpogosteje za zdravljenje okužb sečil**.
- v okoljih, v katerih je *Escherichia coli*, najpogostejši povzročitelj okužb sečil, vsaj v 80% za kombinacijo ali za TMP občutljiva, sta tako kombinacija ali TMP sam (odvisno od razpoložljivosti na trgu) zdravilo izbire za izkustveno zdravljenje okužb sečil.
- zdravljenje okužb z zgoraj omenjenimi **redkimi** povzročitelji (nokardija, listeria, pneumocista)

Stranski učinki TMP-SMX

- kristalurija, tubulna nekroza (slaba topnost)
- hematološke motnje: purpura, koagulacijske motnje, hemolitična anemija, ki se pojavi predvsem pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
- slabost, bruhanje, prehodna zlatenica
- depresija, in halucinacije
- povečan učinek varfarina
- izpuščaj, nevtropenija, Stevens-Johnson sindrom, Sweet sindrom in pljučni infiltrati (posebno pri bolnikih z AIDS).
- pri novorojenčkih, še posebej nedonošenih možen kernikterus

Nitrofurantoin



Farmakokinetika.

- absorpcija nitrofurantoina iz prebavil je zadovoljiva in se zveča, če ga jemljemo s hrano
- v serumu ne dosega terapevtskih koncentracij.

Protimikrobni spekter

- *E. coli*, *Citrobacter spp.*, stafilokoki in enterokoki, tudi VRE.
- Občutljivost bakterije *Klebsiella spp.* in *Enterobacter spp.* je slabša.
- *Proteus spp.*, *Providentia spp.*, *Serratia spp.* in *Morganella spp.* so redko občutljive za nitrofurantoin.

Slovenija 2015:

E. coli: 99% občutljivost

E. coli ESBL: 94% občutljivost

E. faecalis: 99% občutljivost

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, Kolman J, Lorenčič - Robnik S, Matos T, Mioč V, Mueller - Premru M, Paragi M, Piltaver Vajdec I, Ribič H, Seme K, Štorman A, Tomič V, Zdolšek B, Žolnir - Dovč M. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2015. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2016. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>

Klinična uporaba in stranski učinki nitrofurantoina

Nitrofurantoin uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje okužb (spodnjih) sečil pri otrocih in odraslih.

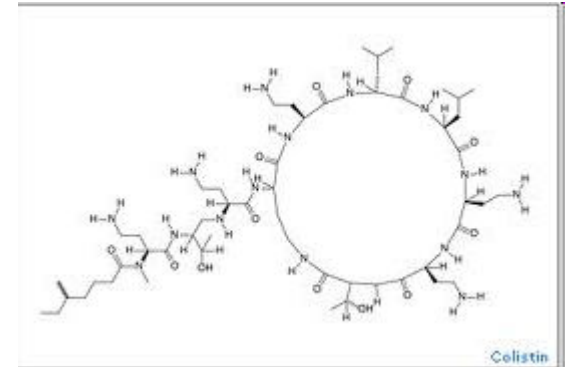
Stranski učinki

- najpogostejše so prebavne motnje
- okvara jeter
- periferna nevropatija
- preobčutljivostna reakcija pljuč, ki je v kronični obliki lahko ireverzibilna
- hemolitična anemija, ki se pojavi predvsem pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Polimiksini

Farmakokinetika.

- Polimiksini se zelo slabo absorbirajo po peroralni aplikaciji. Izločajo se skozi ledvice,



Protimikrobni spekter.

- po Gramu negativne bakterije: enterobakterije vključno s salmonelami in šigelami ter *Acinetobacter spp.* in *P. aeruginosa*.

Klinična uporaba

- Klinično uporabljamo v zadnjem času predvsem kolistin za okužbe z večkrano odpornimi sevi *P. aeruginosa* in *Acinetobacter spp.* Možna je tudi topična uporaba za spiranje sečnega mehurja, za sterilizacijo črevesa in v obliki inhalacij.
- v južni Evropi uporabljajo kolistin pogosteje zaradi odpornosti bakterij proti vsem drugim antibiotikom, zato so se pojavili še proti kolistinu odporni sevi.

Stranski učinki.

- nefrotoksičnost, zato se le redko uporabljajo sistemsko
- nevrološki stranski učinke npr. mišična šibkost, apnea, parestezije, vrtoglavica in nerazločen govor.

Kolistin

- Polimiksin E
- Deluje le na po Gramu negativne bakterije
- Dajemo ga parenteralno in topično, per os se ne absorbira
- Ne prehaja v cerebrospinalni likvor
- Okvarja ledvice in živčevje, v novejših poročilih manj neželenih učinkov

Nation RL, Li J. Polymyxins. V: Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR. Kucers' the use of antibiotics. London: Hodder Arnold; 2010. p. 955-70. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. Clin Infect Dis 2009; 48: 1724-8., Nation RL, Li J. Polymyxins. V: Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR. Kucers' the use of antibiotics. London: Hodder Arnold; 2010. p. 955-70.

Oblike kolistina in odmerki

- Parenteralno uporabljamo kolistin metan sulfonat (CMS) = **kolistimetat**
- Kolistimetat se v telesu pretvori v aktivni kolistin
- 400 mg = 5×10^6 CMS \sim 150 mg “colistin base activity” (**CBA**)
- Glede na MIK tarčnih mikroorganizmov in izmerjene koncentracije v serumu bolnikov priporočajo odmerjanje, ki je večje od registriranih odmerkov
- Pri odraslih bolnikih z normalno ledvično funkcijo:
 - polnitveni odmerek 9-12 Mio IE
 - vzdrževalni odmerek 12 Mio IE: 2-3

Klinična učinkovitost kolistina

- majhne, pretežno opazovalne raziskave, uspešnost zdravljenja cca 75%
- pljučnica, okužbe rane, okužbe sečil, okužbe v trebušni votlini, okužbe osrednjega živčevja, bakteriemija in okužbe kosti
- skoraj v vseh primerih je šlo za okužbo z zelo odpornimi sevi *P. aeruginosa* ali *Acinetobacter spp.*
- praviloma uporaba v kombinacijah!

Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2005; 31:1058-65.

Fosfomicin

- Fosfonski antibiotik
- Zelo širok protimikrobni spekter, nekoliko slabše delovanje proti *Pseudomonas aeruginosa*
- Dobra porazdelitev v vsa tkiva, tudi v cerebrospinalni likvor
- Neželeni učinki niso pogosti

Raz R. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 4–7.

Fosfomicin: indikacije

- Nezapletene okužbe sečil pri ženskah: en odmerek
- Profilaksa okužb sečil
- Prostatitis
- Opisano je zdravljenje vnetja srčnih zaklopk, pljučnice, pljučnih abscesov, okužb pri bolnikih s cistično fibrozo, osteitisa in okužb mehkih tkiv
- In vitro deluje sinergistično z več antibiotiki, klinično sinergizem ni prepričljivo dokazan

Raz R. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 4–7., Wagelehner RME, et al. Urologe. 2011; 50: 153–69.,

Gupta K, et al. Clin Infect Dis 2011; 52: 103–120.

Pivmecilinam

- Predzdravilo, po absorpciji nastane učinkovina mecilinam
- Soroden betalaktamom, a z drugačnim načinom delovanja
- Predvsem deluje na enterobakterije, klinična učinkovitost proti *Staphylococcus saprophyticus*, pogostim povzročiteljem cistita, je posledica velike koncentracije v seču
- Deluje na bakterije, ki izločajo ESBL (predvsem CTX-M)
- Uporablja se za zdravljenje akutnega cistitisa pri otrocih in odraslih, v Skandinaviji predstavlja 30% antibiotikov za to področje
- Ugoden varnostni profil in počasen razvoj odpornosti

Fusidna kislina

- **tetraciklični triterpenoid, ki ga izločajo nekateri dermatofiti in zavira elongacijo beljakovinske molekule**
- **deluje na po Gramu pozitivne mikroorganizme, posebej *S. aureus*, tudi MRSA, betahemolitični streptokoki so iz neznanega razloga za fusidno kislino slabše občutljivi.**
- **mazila, tablete, kapsule, suspenzije, parenteralna oblika**
- **opisana uporaba za zdravljenje stafilokoknih okužb kože in mehkih tkiv, osteomielitisa, topično v oftalmologiji**
- **med neželenimi učinki izstopajo prebavne motnje, opisana je odpoved jeter**

Golledge C. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: S11-5.

Kraus CN, et al. Clin Infect Dis 2011; 52: Suppl 7: 527-37.

Temocilin

- Parenteralni betalaktamski antibiotik
- Deluje na po Gramu negativne bakterije, ne pa na po Gramu pozitivne ali pa *P. aeruginosa*
- Odporen proti vsem ESBL encimom in proti nekaterim karbapenemazam, ni pa kliničnih izkušenj
- V Belgiji in Združenem kraljestvu odobren za sepso, okužbe sečil in okužbe spodnjih dihal, če jih povzročajo dokazano občutljive bakterije

Livermore DM, Tulkens PM. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009; 63: 243–5.

Van Duin D, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013, 75(2): 115–20.

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2017

7.6.2017

Interaktivno vprašanje

Na bakterijo *P. aeruginosa* delujejo:

- a) ciprofloksacin
- b) ertapenem
- c) ceftazidim
- d) amikacin
- e) cefotaksim

- 1. a, c, d
- 2. a, b,c
- 3. a,c,d

Interaktivno vprašanje

Na bakterije, ki izločajo ESBL, delujejo

- a. ertapenem
- b. temocilin
- c. piperacilin/tazobaktam
- d. fosfomicin
- e. cefotaksim

- 1. a,b,c,d
- 2. a,c,e
- 3. a,b,e