

Incidencia de episodios febriles en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE)

N. FERNÁNDEZ-MOSTEIRÍN, C. SALVADOR-OSUNA, J. J. GIMENO LOZANO, M. L. MARCO LAMATA¹, M. BLASCO ALBERDI¹, D. RUBIO FÉLIX, M. GIRALT RAICHS

Servicio de Hematología y Hemoterapia. ¹Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INCIDENCE OF FEBRILE EPISODES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA UNDERGOING AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION

RESUMEN

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE), es un procedimiento frecuentemente empleado en el tratamiento de las hemopatías malignas, siendo la morbimortalidad atribuible a las infecciones un factor determinante en el resultado final del mismo. La duración e intensidad de la neutropenia, la presencia de catéteres venosos centrales y la alteración de las mucosas contribuyen a una mayor incidencia de infecciones. Revisamos de manera retrospectiva la incidencia de episodios febriles y en especial de infecciones microbiológicamente documentadas (IMD) en pacientes afectos de mieloma múltiple (MM) sometidos a TASPE.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo de una serie de 56 pacientes con MM sometidos a TASPE en nuestro hospital entre 1995 y 2002.

Resultados: Treinta y cuatro pacientes presentaron fiebre: 19 episodios febriles sin foco; 5 episodios febriles clínicamente documentados y 10 pacientes IMD. Se aislaron 5 microorganismos gram negativos frente a 4 grampositivos. Se evidenció infección de catéter en 2 casos. Sólo observamos una IMD de etiología vírica por virus Herpes simple (VHS). Dos pacientes fallecieron como consecuencia del proceso infeccioso.

Conclusiones: El porcentaje de procesos febriles en nuestra serie es similar al descrito en la literatura, así como la duración de la neutropenia asociada al TASPE. Observamos un discreto predominio de la infección por gram negativos.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple. Infección. Trasplante autólogo.

ABSTRACT

Background: Autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) is a procedure frequently used as therapy for hematological malignancies, in which infectious complications are a major cause of morbimortality. The duration and intensity of neutropenia, indwelling central venous catheters, and mucosa chemotherapy-induced damage, contribute to increase infection rates. We have retrospectively review the incidence of febrile episodes and microbiological documented infections (MDI) in patients with multiple myeloma (MM) undergoing PBSCT.

Patients and methods: We have retrospectively analyzed 56 PBSCT in patients diagnosed of MM between 1995 and 2002 in our hospital.

Results: 34 patients showed fever: 19 fever of unknown origin; 5 clinically documented infections and 10 patients MDI. We isolated 5 pathogens gram negative and 4 gram positive. We observed 2 infections associated to indwelling central venous catheters and 1 MDI due to simplex Herpes Virus. Two patients died due to infectious complications.

Conclusions: The incidence of febrile episodes in our patients is similar to those previously reported as well, duration of neutropenia associated to PBSCT. We have observed a slightly higher incidence of gram negative pathogens.

KEY WORDS: Multiple myeloma. Infection. Stem cell transplantation.

Fernández-Mosteirín N, Salvador-Osuna C, Gimeno Lozano JJ, Marco Lamata ML, Blasco Alberdi M, Rubio Félix D, Giralt Raichs M. Incidencia de episodios febriles en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE). An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 213-216.

INTRODUCCIÓN

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) es un procedimiento frecuentemente utilizado en hemopatías malignas. La infusión de células progenitoras tras la administración de dosis altas de quimioterapia asegura una recuperación hematopoyética más

precoz (1,2) que la observada en otros tratamientos citostáticos aplicados a pacientes hematológicos.

Las complicaciones infecciosas condicionan una mayor morbimortalidad en pacientes con neoplasias sometidos a TASPE. Son numerosos los factores que contribuyen a una mayor incidencia de infección en estos pacientes: afectación de piel y mucosas inducida por altas dosis de quimioterapia,

Trabajo aceptado: 18 de enero de 2005

Correspondencia: Nuria Fernández Mosteirín. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo de Isabel la Católica, 1, 50009 Zaragoza. e-mail: csalvador3@vodafone.es

inserción de catéteres venosos centrales, déficit nutricional, hipotensión, deshidratación y de manera especial la intensidad y duración de la neutropenia provocado por el tratamiento citostático (2-6). En estos pacientes existen además alteraciones en los mecanismos de inmunidad humoral y celular secundarios tanto al tratamiento aplicado como a la enfermedad subyacente (1).

En este estudio analizamos de manera retrospectiva la incidencia de síndromes febriles e infecciones microbiológicamente documentadas (IMD), tipo, gravedad y respuesta al tratamiento de éstas últimas, así como los factores relacionados con la enfermedad de base y el procedimiento, en 56 pacientes afectados de mieloma múltiple (MM) sometidos a TASPE en nuestro centro entre 1995 y 2002.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1995 y diciembre de 2002 se realizaron en nuestro centro un total de 56 TASPEs en pacientes con MM en diferentes estadios. En todos los casos se adjuntó a la historia clínica consentimiento informado relativo al procedimiento terapéutico.

Se aplicaron los criterios de respuesta al tratamiento en pacientes con MM revisados por la EBMT, IBMTR y ABMTR en el año 1998 (7).

El esquema quimioterápico para la movilización de progenitores hematopoyéticos empleado en todos los casos fue ciclofosfamida: 2 g/m², fraccionada en 2 dosis, seguido de G-CSF (filgastrim: 10 mcg/kg/24 horas) desde el día +7 postmovilización. La recolección de progenitores se llevó a cabo mediante dos separadores celulares: COBE Spectra™ (Cobe, Lakewood, USA) y Baxter Fenwall CS 3000 plus (Deerfield, IL, USA) previa inserción de un catéter central tipo Hickman. Una vez extraídos, los progenitores fueron criopreservados en nitrógeno líquido hasta su utilización. Una alícuota del producto de aféresis se remitió al Servicio de Microbiología de nuestro hospital para control microbiológico. La infusión de los productos recolectados se llevó a cabo (día 0) tras acondicionamiento con melfalán: 200 mg/m² fraccionado en dos dosis. Se instauró tratamiento con G-CSF (filgastrim: 5 mcg/kg/24 horas) desde el inicio de la agranulocitosis hasta la recuperación granulocitaria.

El tratamiento antibiótico empírico se inició cuando los pacientes presentaron una temperatura axilar mayor o igual a 38 °C (no atribuible a la infusión de hemoderivados o fármacos) tras la extracción de 2 muestras para hemocultivo (de ambas vías del catéter central y de vena periférica), así como otras muestras biológicas en función de la sospecha clínica o foco infeccioso a juicio del clínico que lo valorase. Las muestras de hemocultivo fueron procesadas mediante técnica semiautomática BACTEC™ 9240 en medios de cultivo aerobio y anaerobio (Sparks, MD, USA).

Los síndromes febriles fueron clasificados como fiebre de origen incierto, infecciones clínicamente documentadas e IMD.

En caso de persistir la fiebre 72 horas después de iniciar la antibioterapia empírica, se asoció al tratamiento teicoplanina y en aquellos pacientes en los que la fiebre no desapareció tras esta medida, se añadió anfotericina B. Otras modificaciones antibióticas de este esquema se establecieron en función de los antibiogramas de los cultivos practicados.

Se utilizó para el análisis estadístico el programa informático SPSS 9.0, aplicando como métodos estadísticos la prueba de Chi cuadrado, análisis de la varianza (ANOVA) y t de Student eligiendo como valor de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

De los 56 pacientes estudiados 37 eran varones y 19 mujeres, con una mediana de edad al momento del TASPE de 56 años (extremos: 34-68). El estadio en el momento del procedimiento era: respuesta objetiva en 45 pacientes (80,3%), respuesta parcial en 34 pacientes (16%) y respuesta completa en 2 (3,7%). El tipo de MM era IgG kappa (k) en 20 casos, IgG lambda (l) en 9, IgA k en 7, IgA l en 8, BJK en 9 y BJJ en 3 pacientes.

NEUTROPENIA

Todos los episodios de IMD tuvieron lugar durante el período de neutropenia que presentó en nuestra serie una mediana de duración de 7 días (extremos: 5-20). La mediana de comienzo de la fiebre se localizó en el día +6 (extremos: +1-+7) respecto al día de la infusión de progenitores hematopoyéticos (día 0 de TASPE).

EPISODIOS FEBRILES E INFECCIONES

Un 60,7% (34/56) de los pacientes de nuestra serie presentaron fiebre durante el período de neutropenia asociada al TASPE. Se registraron 19 episodios febriles sin foco (un 33,9% de los pacientes del total de la serie, que suponen un 55,8% de todos los síndromes febriles), 5 episodios febriles clínicamente documentados (8,9% y 14,7% respectivamente al total de la serie y al total de episodios febriles) y 10 caso de IMD (17,8% del grupo completo y 29,5% de los pacientes que presentaron fiebre). De estos últimos, 4 pacientes presentaron bacteriemias con hemocultivos positivos para *Estafilococo coagulasa* negativo (ECN). En relación al agente causal, los gérmenes gram negativos con cinco casos, fueron los más frecuentes.

En tan sólo 2 casos se evidenció infección procedente de catéter Hickman: 1 por ECN y 1 por *Acinetobacter junii*. Sólo observamos una IMD de etiología vírica por virus herpes simple (VHS) en forma de enterocolitis. En 2 casos, ambos producidos por bacterias gram negativas (neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* con cultivo de esputo confirmatorio y shock séptico por *Enterobacter spp.*), el cuadro infeccioso determinó el fallecimiento de los pacientes.

Las características de las 10 IMD se describen en la Tabla I.

TRATAMIENTO

Las combinaciones antibióticas empíricas utilizadas inicialmente fueron ceftazidima más amikacina en 22 casos; piperacilina/tazobactam y amikacina en 7 pacientes, o mero-

TABLA I

INFECCIONES MICROBIOLÓGICAMENTE DOCUMENTADAS

Sexo/edad	Tipo de mieloma	Localización/agente
Mujer (60)	MM IgA λ	Enterocolitis/VHS
Mujer (52)	MM IgG κ	Bacteriemia/Estafilococo coagulasa negativo
Mujer (48)	MM IgG κ	Bacteriemia/Estafilococo coagulasa negativo
Mujer (52)	MM IgG κ	Bacteriemia/ <i>Comamonas acidovorans</i>
Mujer (48)	MM IgG κ	Catéter Hickman/Estafilococo coagulasa negativo
Mujer (51)	MM IgG κ	Catéter Hickman/ <i>Acinetobacter junii</i>
Varón (66)	MM IgA λ	Bacteriemia/ <i>Ochrobactrum anthropi</i>
Varón (34)	MM BJ λ	Septicemia/ <i>Enterobacter spp</i>
Varón (51)	MM BJ λ	Neumonía/Estafilococo coagulasa negativo
Varón (37)	MM BJ κ	Neumonía/ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

penem en monoterapia o combinado con amikacina en 5 pacientes. En 12 de los 34 casos fue necesario añadir teicoplanina por persistencia del síndrome febril a las 72 horas del inicio del tratamiento. En un único paciente se añadió anfotericina B por persistencia de la fiebre.

En el grupo de las IMD se instauró tratamiento con aciclovir en el paciente con enterocolitis por VHS obteniéndose una excelente respuesta al mismo, previamente y de forma empírica se inició tratamiento con ceftazidima/amikacina. En 2 casos el tratamiento inicial fue piperacilina/tazobactam más amikacina: 1 bacteriemia por *S. coagulasa* negativo y 1 bacteriemia por *O. anthropi*. En este último caso se estableció tratamiento con carbapenem tras la recepción de resultados de los hemocultivos realizados. En los restantes casos de IMD la antibioterapia instaurada al comienzo del síndrome febril fue ceftazidima más amikacina; se añadió teicoplanina por persistencia del síndrome febril a las 72 horas de instaurado el tratamiento antibiótico empírico en un caso, y en otro paciente tras la recepción de los correspondientes antibiogramas. En ningún caso fue necesario suspender o modificar el tratamiento antibiótico por la aparición de reacciones adversas.

EVOLUCIÓN

La mediana de duración de la fiebre en los casos de IMD fue de 3 días (extremos: 2-6) no presentándose en ningún caso un nuevo episodio febril. Un solo paciente de toda la serie precisó retirada del catéter central tipo Hickman por complicaciones infecciosas (*A. junii*). Se registraron dos fallecimientos (3,6%) durante el procedimiento debidas en un caso a un shock séptico por *Enterobacter spp.* y a una insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía bilateral por *Pseudomonas aeruginosa* en el otro.

La incidencia de síndrome febril por paciente y día de ingreso fue de 2,6 casos/100 pacientes-día de ingreso, dicho parámetro para las IMD fue de 7,6 casos/1.000 pacientes-día de ingreso. La mediana de días de hospitalización fue de 22 días (extremos: 16-47).

OTRAS VARIABLES

No se obtuvieron diferencias significativas con respecto a variables como: sexo, estadio en el momento de la realización del TASPE, número de células CD34 infundidas, presencia de mucositis y grado de la misma, duración de la neutropenia supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia total (SVT), entre el grupo de pacientes que presentaron IMD durante el procedimiento y los que no lo presentaron.

DISCUSIÓN

El 60,7% de los pacientes de nuestra serie sometidos a altas dosis de quimioterapia y posterior TASPE presentaron síndrome febril, similar a los porcentajes recogidos en la literatura en los últimos años (1,6,8,9). Un 17,8% de los casos fueron IMD, cifra inferior a la registrada por otros grupos que sitúan esta incidencia entre el 35-45%, en pacientes que presentaban tanto hemopatías como neoplasias sólidas (1,10,11). Sin embargo en un reciente estudio prospectivo en pacientes con hemopatías malignas y sometidos a TASPE dicha incidencia es menor (un 21,7%, incluyendo IMD e infecciones clínicamente documentadas pero con cultivos negativos) (12). Asimismo nuestro porcentaje de IMD es similar al encontrado por un grupo valenciano en una serie de pacientes afectas de cáncer de mama y sometidas a TASPE (2).

El porcentaje de pacientes en los que la fiebre desapareció tras una segunda línea de tratamiento antimicrobiano: un 50% de las IMD y un 36,8% de los síndromes febriles sin foco, es similar a otros datos de la literatura (6). Igualmente la mediana de duración de la fiebre (3 días) se corresponde con lo recogido en la bibliografía (1,6,10).

La mortalidad relacionada con el proceso infeccioso en nuestra serie fue del 3,6%, aunque en el estudio de Weaver y cols. (13) y el de Reich y cols. (6) esta incidencia es del 1,5 y 2,6% respectivamente; sin embargo hay que tener en cuenta el menor tamaño y otras variables demográficas de nuestra serie.

La intensidad y duración de la neutropenia se conoce desde hace tiempo como uno de los principales factores relacionados con un riesgo incrementado de infección (2-5,14). En nuestra serie la duración de la neutropenia es menor que la observada en otras series publicadas (1,5,10), en su mayor parte superior a 10 días.

Con respecto al tipo de IMD observado en nuestros paciente nos encontramos con un discreto predominio, en números absolutos, de microorganismos gram negativos. Esta observación difiere de lo que se ha venido observando en la mayor parte de las series publicadas en los últimos años (6,9,15-18), en las que se observaba un claro predominio de gérmenes gram positivos como agentes etiológicos, como resultado entre otros factores de la presencia de catéteres intravasculares y el uso profiláctico de ciprofloxacino como descontaminante intestinal. Cifras similares fueron también recogidas por el grupo PETHEMA en pacientes con neutropenia febril afectos de hemopatías malignas (19). Sin embargo en una reciente publicación de Palau y cols. (2), en la que se analizaban los procesos infecciosos en pacientes con carcinoma de mama sometidos a TASPE, los gérmenes gram negativos eran los más frecuentes. Como posible causa algunos autores han demostrado la creciente presencia de gérmenes gram negativos resistentes a quinolonas debida al empleo pro-

filáctico extendido de las mismas (20-22), práctica desaconsejada actualmente en las guías de consenso del CDC para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En los próximos años deberá valorarse si el abandono de la descontaminación profiláctica intestinal con quinolonas se traduce en un cambio en el tipo de patógenos que causan infecciones microbiológicamente documentadas en este tipo de pacientes.

Tras realizar el análisis de la respuesta al tratamiento antimicrobiano empírico inicial observamos en nuestra serie que sólo el 35,3% de los pacientes que presentaron fiebre precisaron la adición de un glucopéptido al tratamiento inicial, manteniéndose dicho porcentaje en el grupo de pacientes con IMD. Este resultado difiere de lo publicado por Çelebi y cols. donde la mitad de los pacientes sometidos a TASPE precisó de un glucopéptido añadido a la pauta antibiótica inicial (10), así mismo en la serie de Palau y cols. (2) más del 60% de los pacientes precisó complementar su tratamiento con un glucopéptido.

En la bibliografía revisada no hemos encontrado datos

acerca de la incidencia de episodios febriles microbiológicamente documentados en pacientes con MM sometidos a TASPE en nuestro medio y referidos a un único centro, por lo que ésta se trataría de la primera serie publicada al respecto. Nuestros resultados parecerían confirmar lo ya conocido acerca de la incidencia de síndromes febriles e IMD en pacientes neutropénicos sometidos a autotrasplante. Reseñar la mayor frecuencia en nuestro grupo de pacientes de las infecciones por agentes gram negativos ya observada en estudios recientes. De todas formas, y aunque los protocolos de actuación son uniformes, al tratarse de un estudio unicéntrico, el número de pacientes de nuestra serie es aún pequeño, por lo que somos conscientes de que los resultados deben ser valorados con cautela. Por lo que respecta al tratamiento antibiótico empírico y basándonos en nuestros resultados, no parece necesario que éste deba ser complementado al inicio con un glucopéptido, salvo en aquellos casos de instituciones hospitalarias con una alta prevalencia de infecciones graves por gram positivos.

Bibliografía

1. Aksu G, Ruhi MZ, Akan H, Bengisun S, Üstün C, Arslan Ö, et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 201-5.
2. Palau J, Picón I, Climent MA, Martí R, Aznar E, Sanjuán MC, et al. Infección en pacientes neutropénicas sometidas a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos por cáncer de mama. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 422-7.
3. Hughes WT, Armstrong D, Body GP, Braun AE, Edward JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
4. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Int Med* 1988; 148: 2561-8.
5. Egerer G, Goldschmidt H, Hensel M, Harter C, Schneeweiss A, Ehrhard I, et al. Continuous infusion of ceftazidime for patients with breast cancer and multiple myeloma receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 427-31.
6. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 525-9.
7. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-1123.
8. Holland HK, Dix SP, Geller RB, Devine SM, Heffner LT, Connaghan DJ, et al. Minimal toxicity and mortality in high-risk breast cancer patients receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin plus autologous marrow/stem-cell transplantation and comprehensive supportive care. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1156-64.
9. Gilbert C, Meisenberg B, Vredenburg J, Ross M, Hussein A, Perfect J, et al. Sequential prophylactic oral and empiric once-daily parenteral antibiotics for neutropenia and fever after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1005-11.
10. Çelebi H, Akan H, Akçaglayan E, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 211-4.
11. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplants recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 273-81.
12. Yeh SP, Chiu DF, Lo WJ, Lin CL, Hsueh CT, Liao YM, et al. Low infections morbidity in patients with heavily pretreated hematological malignancies receiving autologous peripheral blood stem cell transplantation without antimicrobial prophylaxis. *ANN Hematol* 2003; 82: 24-9.
13. Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, Greco FA, Li W, Buckner CD, et al. Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 671-8.
14. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
15. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-52.
16. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-15.
17. Valteau D, Hartmann O, Burgieres L, Vassal G, Benhamou E, Andre-mont A, et al. Streptococcal septicemia following autologous bone marrow transplantation in children treated with high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 415-9.
18. Del Favero A, Bucaneve G, Menichetti F. Empiric monotherapy in neutropenia: a realistic goal? *Scand J Infect Dis (Suppl)* 1995; 96: 34-7.
19. Sanz MA, Villalón L, Lahuerta JJ, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in hematological patients with febrile neutropenia: Results of an open, randomized, multicenter study. 40th ICAAC, Toronto, 2000.
20. Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia (letter). *N Engl J Med* 1994; 330: 1240-1.
21. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker JJ, Marre R. Emergence or fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-7.
22. Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Domínguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-60.