

사례로 살펴보는 뇌전증 치료의 실제

문혜진

순천향대학교 부속 부천병원 신경과

Case-Based Insights into Epilepsy Management

Hye-Jin Moon, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Received: November 25, 2020

Revised: December 30, 2020

Accepted: December 30, 2020

Corresponding author:

Hye-Jin Moon, MD

Department of Neurology,

Soonchunhyang University Bucheon

Hospital, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-6569

Fax: +83-32-621-5018

E-mail: moonhyejin21@gmail.com

Medications are mainstays of epilepsy treatment, but surgical procedures provide another dimension for the treatment of epilepsy. This review covers targeted treatments for epilepsy including initial antiepileptic drug monotherapy, rational polytherapy for patients with refractory epilepsy, and special issues in epilepsy such as the management of women with epilepsy. This review also discusses non-pharmacologic treatments of epilepsy.

Keywords: Epilepsy; Anticonvulsants; Surgery; Female with epilepsy

서론

뇌전증 치료의 시작이자 핵심은 항경련제(antiepileptic drug, AED)이다. 여기에서는 뇌전증 진단 이후 AED의 선택, 변경, 추가에 대한 원칙을 다루고자 한다. 또한 여성과 그 밖의 특별한 내과적 상황에 있는 환자의 뇌전증을 치료할 때 고려해야 할 점 및 약물 불응성 뇌전증 환자의 수술적 치료와 관련된 원칙 또한 소개하고자 한다. 다양한 증례를 통하여 임상적으로 고민해야 하는 부분과 원칙에 대해 정리하였다.

증례

1. 증례 1

27세의 남자가 전신강직간대발작(*generalized tonic-clonic seizure*) 이후에 응급실에 실려왔다. 보호자에 의하면 우측 다리를

움짤움짤하고 좌측으로 고개가 돌아간 이후 혀를 깨물고 전신이 강직되며 움짤거렸다고 한다. 2년 전 오토바이 교통사고로 두부 외상을 입었고 당시 좌측 두개골이 함몰되었으나 발작 등 신경학적 이상은 없었다고 한다. 신경학적 검진은 정상이었으며, 뇌파에서도 좌측 전두엽 부위의 서파 이외의 이상은 없었다. 뇌 자기공명영상(*magnetic resonance imaging, MRI*)에서는 좌측 전두엽의 피질 및 피질하 T2 고신호강도의 병변이 관찰되었다. 그는 최근 과로를 하였으며, 발작이 있기 약 36시간 전에 친구와 함께 맥주 4잔 정도를 마셨다고 한다.

증례 1의 환자에게 AED를 시작할 것인가? 시작한다면 어떤 약제를 선택할 것인가? 약제를 선택했다면 어떻게 적정할(*titration*) 것인가?

첫 번째 비유발발작(*unprovoked seizure*)만으로는 뇌전증의 정의에 부합하지 않는 경우가 많지만, 첫 번째 비유발발증상발작(*unprovoked remote symptomatic seizure*)의 경우라면 발작

재발 위험도가 높아 국제항뇌전증연맹(International League Against Epilepsy)의 뇌전증 진단 기준을 만족하는 경우가 많다.¹ 특히, 환자가 이미 뇌병변을 갖고 있는 경우, 뇌파에서 뇌전증 양파(epileptiform epileptiform discharge)가 확인되는 경우, 뇌영상검사서 유의한 이상이 확인되는 경우, 그리고 야간 발작일 경우는 첫 발작이라도 AED 치료가 강력하게 권유된다.² AED의 선택에서 가장 우선적으로 고려해야 할 것은 각 AED의 효과 범위(spectrum of efficacy)이다. 약독학적 특성, 안정성, 내약성(tolerability), 그리고 환자의 동반질환(comorbidity)에 대한 영향을 고려한 후 최종적으로 가장 적합한 AED를 선택하여 첫 번째 단일요법(monotherapy)을 시작한다(Supplementary Table 1).³ 서서히 약물의 용량을 증량하여 적정하는 것이 부작용을 최소화할 수 있어 보다 추천되나, 위험한 발작이 자주 있는 경우나 첫 발작이 뇌전증지속증(status epilepticus)인 경우에는 AED 부하(loading)가 가능한 약제로 선택한다.

2. 증례 2

66세 여성 환자가 3년간 1일 2회의 carbamazepine 600 mg으로 치료하였음에도 불구하고 월 2회 명해지는 부분발작이 있고, 적어도 6개월에 한 번 쓰러지는 전신강직간대발작이 있다고 하였다. 6개월 전부터는 사소한 일을 깜박하는 정도의 기억력 저하도 호소하였다. Carbamazepine의 혈중농도(serum level)는 14.9 mg/L였고, 혈액검사서 정도의 저나트륨혈증(serum Na, 133 mEq/L) 이외의 이상은 없었다. 주치의는 carbamazepine을 충분히 사용하였음에도 불구하고 발작이 지속되고 인지기능의 저하도 호소하므로 oxcarbazepine으로 교체하기로 결정하였다. Oxcarbazepine 600 mg 1일 2회 사용 이틀 후 환자는 전신강직간대발작을 하며 응급실로 내원하였고, serum Na가 119 mEq/L였다.

AED의 부작용에 대해서는 어떻게 모니터링할 것인가? 만일 첫 번째 약제로 발작 조절에 실패했다면 다른 AED로 대체할 것인가, 아니면 다른 AED를 추가할 것인가?

한번 AED를 시작하면, 뇌전증의 예후에 따라 적어도 2-3년 이상, 일부에서는 지속적으로 복용하여야 하기 때문에 각 AED의 유해효과(adverse effect)를 잘 알고 관찰하는 것이 중요하다. 알려진 약물 작용기전으로는 설명이 되지 않는 특이약물반응(idiosyncratic drug reaction)이 유해효과 전체의 약 10%를 차지하며, 특히 phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine 투여 시 자주 발생하게 된다. 특이약물반응의 대표적인 양상은 피부 발진(rash)이며, 심한 경우 박탈성 피부부염이나 Stevens-Johnson 증후군, 독성표피괴사증 해(toxic epidermal necrolysis), 항경련제 과민증후군(anticonvulsant hypersensitivity syndrome)까지 진행할 수 있어 조기에 발견하고 빨리 원인이 되는 AED를 중단하는 것이 필요하다. 모든 AED는 신경계 유해효과를 초래할 수 있는데 대개 약 용량

(dose)과 관련된 유해효과이며, 어지럼, 졸음, 피곤, 두통, 실조증, 불면, 복시 등이다. 이는 AED의 혈중 농도가 과도하게 증가한 경우나, 초기에 빠르게 약 용량을 증량한 경우에 발생한다. 이외에 각 AED를 장기적으로 사용했을 때 나타나는 유해효과에 대해서는 Supplementary Table 2에 정리하였다. 인지기능의 저하, 심리적인 유해효과는 적절한 모니터링 도구를 사용하지 않으면 진단하기가 쉽지 않다. 그러나 이러한 유해효과는 약물 순응도(compliance) 및 환자의 삶의 질과 직결될 수 있어 더욱 주의를 요한다.

첫 번째 AED가 실패했을 때, 두 번째 AED의 단일요법으로 교체할 것이냐, 다른 AED를 추가할 것이냐의 문제에 대해서는 찬반양론이 팽팽하다. 대개 첫 번째 AED가 효과가 거의 없어 실패한 경우나 심각한 특이약물반응이 나타난 경우에는 교체하고, 효과는 부분적으로 있었으나 충분치 않고, 용량 의존 부작용을 경험한 경우에는 병용요법을 고려하는 것이 일반적이다. 병용요법은 발작을 빨리 조절할 수 있다는 장점이 있으나, 약물 상호작용으로 인한 부작용의 발생이 증가할 수 있다. 다른 약으로 대체하는 경우에는 두 번째 약을 추가하여 유지 용량까지 증량한 후 첫 번째 약을 점진적으로 줄여 중단하는 것이 바람직하다.

3. 증례 3

Lamotrigine 200 mg 1일 2회로 조절을 받던 78세 여자 환자가 최근 발작 조절이 잘 되지 않아 응급실 방문 후 sodium valproate를 정맥주사하고 이후 divalproex sodium 250 mg 1일 2회를 추가로 처방 받아 귀가하였다. 이후 환자는 복시, 구역, 진전 등의 증세를 호소하며 예정된 신경과 진료를 앞당겨 내원하였다.

일부 AED는 타 약물과의 약물 상호작용(interaction)이 있어 병합요법 시 특별한 주의를 요한다. 특히, valproate는 간 효소(hepatic enzyme)의 강력한 억제제(inhibitor)로 작용하므로 phenobarbital, lamotrigine, rufinamide, carbamazepine epoxide의 청소율(clearance)을 감소시켜 해당 약제의 용량 의존 부작용을 유발할 수 있다. 다른 약제와의 상호작용도 주의해야 하는데, 피임약은 lamotrigine의 청소율을 증가시켜 복용 기간 중 lamotrigine의 혈중 농도를 낮추었다가 피임약을 복용하지 않는 시기(drug-free period)에는 lamotrigine의 혈중 농도를 갑자기 높여 용량 의존 부작용을 유발할 수 있다. 효소 유도 AED (enzyme inducing AED, EIAED)는 항암제의 효과를 떨어뜨릴 수 있어 암 환자에게는 첫 번째 AED로 추천되지 않는다.

4. 증례 4

18세 여자 환자가 시험공부를 하느라 밤에 잠을 거의 자지 못하고 다음날 아침 샤워를 하던 중 발생한 전신강직간대 발작으로 응급실에 내원하였다. 문진 상 중학생 때부터 아침에 팔을 움짚 하면서 손가락이나 찻술을 떨어뜨린 적이 여러 번 있었다고 하

며, 응급실에서 시행한 뇌파 검사 결과 3-4 Hz의 양측 대칭성의 다발극파복합체(bilateral symmetric polyspike-wave complexes)가 관찰되었다.

가임기 여성, 혹은 향후 임신을 계획하게 될 여성에서 AED의 선택은? 이 환자에게 valproate를 시작해도 될까? 이 여성에게서 임신과 관련된 이슈에 대한 상담(counseling)은 언제, 어떻게 이루어져야 할까?

1/3 이상의 여성 뇌전증 환자가 담당의에게 임신이나 피임과 관련한 내용을 전혀 듣지 못했다고 보고한다.⁴ 뇌전증이 진단되는 첫 순간부터 임신 관련 문제를 고려하고 치료에 임해야 하며, 이에 대한 설명과 상담(preconceptual counseling)이 이루어져야 한다.

1) 기형발생(teratogenesis)

임신 첫 삼분기 동안의 AED 노출은 태아의 주기형(major congenital malformation) 발생 위험도를 증가시키고, 주기형의 대부분은 임신 8-10주 이전에 형성되므로, 임신 전 상담 및 준비가 중요하겠다. 거의 모든 뇌전증 환자의 임신 레지스트리 연구에서 valproate는 일관되게 높은 주기형 발생과 관련되어 있는 것으로 보고되었는데, 그 빈도는 4.7%에서 13.8%로 알려져 있으며,⁵ 용량 의존적으로 발생률이 증가하는 것으로 보인다.⁶ 과거에는 AED 병합요법이 단일요법보다 주기형 발생이 증가한다고 생각하였으나, 최근 연구에 의하면 valproate가 포함되지 않은 병합요법의 경우에는 주기형 발생률의 증가가 크지 않아,⁷ valproate 대신 levetiracetam이나 lamotrigine과 같은 비교적 안전한 AED의 병합요법도 고려해볼 만하다. 최근 태중에서 valproate에 노출된 아동의 지능이 타 AED에 노출된 경우에 비해 낮고⁸ 자폐증(autism)이나 자폐스펙트럼장애(autism spectrum disorder)의 발생이 높다⁹는 것이 알려져, 인지적 측면에서도 valproate는 가임기 여성이 반드시 피해야 할 약제이다.

2) 엽산

모든 가임기 환자에게 0.4-4 mg/day의 엽산이 추천된다. 이는 일반 여성에게 신경관 결손(neural tube defect)을 감소시키는 효과가 확인되었다는 점 및, 몇몇 AED는 혈중 엽산 농도를 낮출 수 있고, 임신 첫 삼분기의 낮은 혈중 엽산 농도가 태아의 주기형과 관련되어 있다는 연구 결과로부터 도출된 권고사항이다.

3) 피임

뇌전증 여성을 치료하는 의사는 반드시 피임과 관련한 지식을 알고 있어야 하며, 환자에게 정확한 정보를 제공할 수 있어야 한다. 가장 효과가 좋고 가역적인 방법은 자궁내장치(intrauterine device)이며,¹⁰ 경구 피임제는 EIAED를 사용하고 있는 경우에는 일반적으로 추천되지 않는다.¹¹

5. 증례 5

임신 34주 임신부가 복합부분발작으로 내원하였다. 임신 중 발작은 이번이 처음으로, lamotrigine 100 mg 1일 2회로 잘 조절이 되고 있던 차였다. 환자는 최근 발작을 유발할 만한 요인은 없었으며, 약도 시간에 맞춰 잘 복용하였다고 하였다.

임신 중 AED의 조절이 필요한가?

Lamotrigine과 oxcarbazepine, levetiracetam은 임신 중 약물대사(metabolism)의 변화가 현격하여, 임신 후반기에 혈중 농도가 떨어진다고 보고된다. 임신 3분기에 증량하는 것이 권고되며, 출산 후 3주 이내에 감량을 시작하여야 한다.¹²

6. 증례 6

89세의 남자 환자가 첫 번째 2차성 전신강직간대발작으로 내원하였다. 환자는 3년 전 우측 중대뇌동맥 뇌경색(middle cerebral artery territorial infarction)으로 진단받았으며, 당시부터 당뇨, 고혈압, 고지혈증을 진단받아 약을 복용 중이다. 최근 만성신부전(chronic renal failure)으로 진단받았다. 환자에게 phenytoin 300 mg 1일 4회를 처방하고 일주일 후 복시, 실조, 진전, 구역, 구토 증세를 보이며 응급실로 실려왔다.

노인 환자에게 효과적이고 내약성이 좋은 AED는? 노인 환자에서 약물의 용량을 결정할 때 주의해야 할 부분은?

노인은 신 청소율(renal clearance)의 저하, 간 혈류량(hepatic blood flow)과 간 크기(liver size)의 감소, 위장관 내 흡수기능의 저하, 혈중 알부민의 감소로 인한 단백 결합의 감소 등의 변화로 동일한 용량에서 AED의 부작용이 발생할 가능성이 더 높아진다. Felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, topiramate, vigabatrin은 노인에서 20% 이상 청소율이 감소되는 AED이다.¹³ 가급적 적은 용량으로 시작하여 천천히 적정하는 것이 중요하다.

또한 동반질환을 가지는 경우가 흔하며, 이로 인해 복용 중인 약물이 많아 약물 상호작용의 가능성이 더 높다. 간으로 대사되는 AED (phenobarbital, phenytoin, primidone, valproic acid, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, zonisamide, lamotrigine, perampanel, felbamate, rufinamide, clobazam)은 간으로 대사되는 다른 약제와 상호작용이 나타날 수 있다. 또한 cytochrome P450의 유도제(inducer)나 억제제(inhibitor)로 작용하는 AED는 다른 약제의 농도에 영향을 끼치게 된다.

노인에서 AED의 효과에 대한 무작위 대조(randomized head to head) 연구는 드물다. Lamotrigine, gabapentin, carbamazepine의 비교연구에서 항뇌전증 효과는 큰 차이가 없으며, 내약성이 lamotrigine, gabapentin에서 좋았다.^{14,15} Oxcarbazepine,¹⁶ levetiracetam,¹⁷ zonisamide¹⁸도 노인층에서 비교적 안정성과 내약성이 좋은 것으로 보고된다.

7. 증례 7

45세 남자 환자가 첫 번째 발작으로 신경과에 자문 요청되었다. 소세포 폐암으로 내과에 입원해 있는 환자는, 최근 항암치료 (etoposide + cisplatin) 및 방사선 치료 병합요법 중이었다.

확인해야 할 검사는? AED의 선택은?

L-asparaginase, busulfan, carmustine, cisplatin, cyclosporine, etoposide, methotrexate는 경련을 유발할 수 있는 약제로 보고된다.¹⁹ Busulfan 사용 시에는 단기간의 AED 예방요법(prophylaxis)이 필요하다.²⁰ 단클론항체(monoclonal antibody)의 경우 뇌전증 발작(epileptic seizure) 발생에 대한 보고는 많지 않으나, blinatumomab은 약 20%에서 다양한 중추신경계 부작용을 보인다고 알려져 있다.²¹

암 환자에게서 발작이 발생할 경우, 발생원인에 대한 정확한 감별(중추신경계 전이, 대사성 원인, 항암제, 감염, 뇌졸중, 가역적 후뇌병증후군 등)이 우선 중요하며, AED의 선택 시에는 항암제와의 약물 상호작용을 반드시 고려하여야 한다.

8. 증례 8

35세 여자 환자가 잦은 발작으로 내원하였다. 이미 8년 전 진단을 받고 현재까지 lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam, clobazam, valproic acid, topiramate의 병합요법을 시도해보았으나 모두 일시적인 효과가 있거나 아예 효과가 없었다. 환자의 뇌 MRI에서는 우측 해마 경화가 관찰되었다.

환자에게 적용할 다음 치료는? 수술적 치료를 위해 진행되어야 하는 검사는?

두 가지의 적절한 AED가 충분한 용량으로 투약되었음에도 불구하고 발작이 지속되면 약물 불응성 뇌전증(drug refractory epilepsy)이라고 진단한다. 대략 30%의 환자가 여기에 속하며, 이 경우 우선 수술적 치료를 고려할 수 있다. 일단 약물 불응성 뇌전증으로 진단되면, 수술 가능 여부를 평가하기 위해 비디오 뇌파검사(video-electroencephalogram monitoring)를 시행하여 환자의 발작 양상 및 발작뇌파 양상을 파악한다. 발작뇌파 분석 결과, 발작의 초점이 여러 군데이거나, 지나치게 넓은 영역에 분포하거나, 주요 기능영역(eloquent area)과 겹치는 경우에는 수술을 통한 치료가 불가능하다. 뇌 MRI를 통해 해부학적으로 병터의 확인이 가능한지를 평가하고, F-18-불화디옥시포도당 양전자단층촬영(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography), 발작기/발작간기(ictal/interictal) 단일광자방출 전산화단층촬영(single photon emission computed tomography), 자기뇌파검사(magnetoencephalography) 등의 검사로 병소의 국소화에 도움을 받을 수 있다. 뇌 MRI에서 병터의 확인이 어려운 경우라도 나머지 검사에서 병소의 국소화가 가능하다면 수술은 가능하며, 좀더 정밀한 수술 범위 결정을 위해 침습감시기법(invasive EEG monitoring), 수술 중 피질뇌파검사(electrocorticography),

기능뇌 지도화(functional brain mapping) 등의 방법이 동원될 수 있다. 병소 절제술(resective surgery)의 적응증이 되지 않거나 실패한 경우에는 미주신경 자극술(vagus nerve stimulation), 뇌량 절제술(corpus callosotomy), 뇌심부 자극술(deep brain stimulation) 등을 고려해 볼 수 있다.

결론

뇌전증 치료의 시작은 정확한 진단에서부터이다. 환자의 발작 양상이 무엇인지에 따라 가장 효과적인 AED를 선택해야 할 것이며, 환자의 개별 특성, 동반질환을 고려한 선택이 필요하다. 기존에 소개된 AED에 대한 정확한 지식을 바탕으로 그야말로 환자 맞춤형 치료가 필요한 영역이라고 할 수 있겠다. 특히, 여성의 뇌전증은 최초 진단 시부터 향후 임신 및 출산의 가능성을 염두에 두고 AED의 선택 및 임신 전 상담을 시작해야 한다. Valproate는 가임기 여성 및 향후 가임기에 접어들 소아 환자에게서 일차로 선택되어서는 안 된다. 노인 뇌전증은 약동학적 변화 및 타 약제와의 상호작용을 고려하여야 하며 적은 용량으로 천천히 증량하여야 부작용을 피하고 효과적인 치료에 도달할 수 있다. 뇌전증 수술은 약물 불응성 뇌전증 환자의 희망이 될 수 있으나 반드시 정확한 수술 전 평가가 필요하다.

Supplementary materials

Supplementary Tables 1 and 2 can be found via <https://doi.org/10.35615/epilia.2021.00178>.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

All work was done by Moon HJ.

Acknowledgements

None.

References

1. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for re-

- current seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-1108.
2. Krumholz A, Shinnar S, French J, Gronseth G, Wiebe S. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015;85:1526-1527.
 3. Abou-Khalil BW. Antiepileptic drugs. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1 Epilepsy):132-156.
 4. Vazquez B, Gibson P, Kustra R. Epilepsy and women's health issues: unmet needs--survey results from women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:163-169.
 5. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015;28:46-50.
 6. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
 7. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68:1275-1281.
 8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-252.
 9. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-1703.
 10. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397-404.
 11. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66-70.
 12. Gerard EE, Meador KJ. Managing epilepsy in women. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1 Epilepsy):204-226.
 13. Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:627-645.
 14. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292-1302.
 15. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868-1873.
 16. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:175-180.
 17. Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure* 2011;20:305-311.
 18. Trinka E, Giorgi L, Patten A, Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;128:422-428.
 19. Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(2 Neuro-oncology):429-451.
 20. Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:342-349.
 21. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* 2013;5(Suppl 1):S-11.

