

Terapi Farmakologi Nyeri pada *Amyotrophic Lateral Sclerosis*

Indira D. Mahdayana¹, Hanik B. Hidayati²

¹Departemen Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia,

²SMF Ilmu Penyakit Saraf, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) merupakan penyakit neurodegeneratif fatal yang memengaruhi motor neuron. Nyeri merupakan gangguan sensoris yang dapat timbul pada ALS dan gejala yang seringkali diremehkan dan diabaikan pada pasien dengan ALS. Sampai saat ini, terapi nyeri hanya didasarkan pada pengalaman klinisi dan belum terdapat tata laksana nyeri yang terstandarisasi untuk pasien ALS. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas gambaran klinis dan tata laksana nyeri pada ALS. Penelusuran referensi dilakukan melalui *database PubMed* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”, “*pain*”, “*pharmacology*”, dan “*therapy*”. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa terdapat beberapa gambaran klinis nyeri pada ALS, seperti kram, spastisitas dan nyeri muskuloskeletal, sehingga tata laksana nyeri pada ALS harus didasarkan pada penyebab utama timbulnya nyeri. Terbatasnya *evidence* terkait terapi nyeri pada ALS menyebabkan pemberian terapi tidak dilakukan berdasarkan pendekatan sistematis, sehingga dibutuhkan studi lebih lanjut terkait efikasi dari terapi nyeri ALS.

Kata kunci: *Amyotrophic lateral sclerosis*, farmakologi, nyeri, terapi

Pharmacology Therapy for Pain in *Amyotrophic Lateral Sclerosis*

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease that causes motor neurons. Pain is a sensory disorder that can arise in ALS and often ignored in patients with ALS. Nowadays, pain therapy has only been based on the experience of the clinician and standardized pain management for ALS patients has not been given. Therefore, this literature review aimed to discuss clinical features and pain management in ALS. Database searching was performed through *PubMed* and *Google Scholar* using the keywords “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”, “*pain*”, “*pharmacology*”, and “*therapy*”. The results showed there are several clinical features of pain in ALS, such as cramps, spasticity and musculoskeletal pain, so that the management of pain in ALS must be based on the main cause of pain. However, there were limited evidence reported exploring the efficacy of drug therapy for pain in ALS and further studies are needed to identify agents that are effective and safe for the treatment of pain in ALS.

Keywords: *Amyotrophic lateral sclerosis*, pain, pharmacology, therapy

Pendahuluan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) adalah sebuah penyakit neurodegeneratif fatal yang memengaruhi saraf motor dan sel-sel neuronal lain, ditandai oleh gejala degenerasi dari *upper motor neuron* (UMN) dengan manifestasi klinis spastisitas dan refleks berlebihan di korteks motor serta *lower motor neuron* (LMN) dengan manifestasi klinis atrofi, kelemahan dan fasikulasi otot di sumsum tulang dan batang otak. Berbagai manifestasi ini akan menyebabkan paresis yang berpengaruh terhadap mobilitas, aktivitas sehari-hari, fungsi komunikasi, menelan, dan pernafasan pasien.^{1,2}

Nyeri merupakan komplikasi gangguan sensoris pada ALS, dan merupakan gejala yang seringkali diremehkan dan diabaikan pada ALS. Diketahui dibutuhkan waktu sekitar 30 tahun sampai tenaga kesehatan dapat *aware* dengan nyeri pada ALS. Pada beberapa studi *cross-sectional*, dilaporkan sebesar 51–72% pasien ALS mengalami nyeri. Sebanyak 25% pasien ALS pada sebuah *case-control study* mengalami nyeri sebelum diagnosis ALS ditegakkan dengan tingkat *moderate* hingga *severe*.^{3,4} Terdapat beberapa jenis gambaran klinis yang mendasari timbulnya nyeri pada ALS, di antaranya adalah muskuloskeletal, spastisitas, kram otot dan fasikulasi.^{5–7} Kram disertai nyeri pada kaki dan tangan seringkali muncul pada *onset* awal munculnya ALS.^{8,9}

Terapi farmakologi sampai saat ini hanya didasarkan pada pengalaman klinisi, sehingga tata laksana terapi, metode diagnosis dan mekanisme yang mendasari timbulnya nyeri pada ALS belum sepenuhnya terstandarisasi.^{6,7} Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan membahas terkait gambaran klinis dan tata laksana nyeri pada ALS secara komprehensif.

Metode

Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini adalah penelusuran literatur

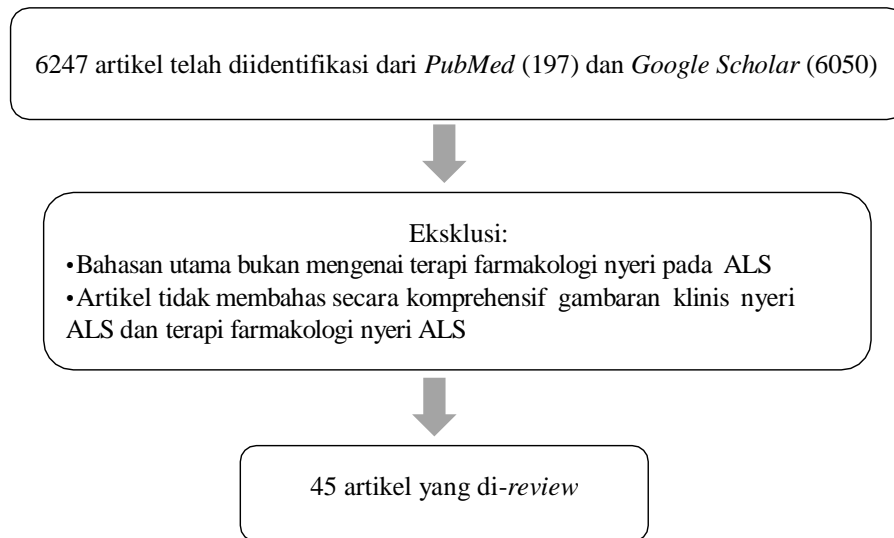
yang berkaitan dengan gambaran klinis dan tatalaksana nyeri pada ALS. Penelusuran yang dilakukan berbasis *Pubmed* dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”, “*pain*”, “*pharmacology*”, dan “*therapy*”. Kriteria inklusi pada tinjauan pustaka ini yaitu: (1) Penelitian menjelaskan tentang gambaran klinis dan tata laksana nyeri pada ALS; (2) Artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan mulai tahun 2015 hingga 2020; dan (3) Artikel yang tersedia teks lengkapnya (baik dalam bentuk abstrak atau prosiding). Dari hasil penelusuran, diperoleh sebanyak 197 artikel di *database PubMed* dan sebanyak 6050 artikel di *database Google Scholar*. Selanjutnya, dilakukan pengerucutan dengan menyaring artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Oleh karena itu, jurnal yang digunakan dalam penusunan tinjauan pustaka ini adalah sebanyak 45 artikel (Gambar 1).

Hasil

Etiopatogenesis nyeri pada ALS

Nyeri dapat dideskripsikan sebagai rasa tidak menyenangkan dan perasaan emosional sebagai respon terhadap stimulus *noxious*, kerusakan jaringan atau trauma.¹⁰ Manifestasi nyeri dapat muncul berbeda-beda pada pasien bergantung pada usia, progresivitas, gambaran klinis dan penyebab primer dan sekunder penyakit.^{9,11} Hal ini menyebabkan terjadinya variabilitas prevalensi kemunculan nyeri pada ALS sekitar 15–85%.¹² Persepsi severitas nyeri pada pasien ALS juga akan bervariasi antarindividu tergantung tingkat toleransi pasien terhadap nyeri.¹³

Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi nyeri akut atau kronik bergantung pada durasi serta adanya abnormalitas struktural dan/atau fungsional yang memengaruhi kerja saraf dalam mengirimkan informasi nosiseptif ke sistem saraf pusat.¹⁰ Beberapa studi klinis melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara *onset* terjadinya manifestasi



Gambar 1 Proses Seleksi Artikel

awal ALS atau progresivitas ALS terhadap skala nyeri pasien.^{9,11,14}

Etiologi nyeri pada ALS dapat terjadi dengan mekanisme yang berbeda, yaitu kram otot, spastisitas maupun tekanan yang abnormal pada sistem muskuloskeletal otot-otot yang mengalami kelemahan serta nyeri sendi akibat imobilisasi atau blokade pada artikular. Kelemahan otot dapat menyebabkan ketegangan yang berlebih pada otot dan sendi.³

Nyeri pada ALS dilaporkan sering terjadi pada bagian ekstremitas yaitu leher, bahu dan punggung bagian bawah. Imobilitas atau ketidakmampuan pasien untuk berganti posisi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan tekanan abnormal pada kulit, sehingga juga dapat memicu timbulnya nyeri bahkan luka pada kulit (*pressure ulcer*).^{9,15} Nyeri punggung bagian bawah pada ALS dapat dipicu akibat posisi duduk atau posisi pasien yang tidak nyaman. Nyeri leher berhubungan dengan *drop head* yang merupakan masalah nyeri muskuloskeletal yang paling sulit untuk diatasi. Sampai saat ini, belum diketahui apakah terdapat lokalisasi nyeri yang khas pada ALS, karena nyeri dapat terjadi lebih dari satu lokasi dan tiap lokasi tidak memiliki pola karakteristik tertentu.^{7,13,14} Usia dan jenis

kelamin tidak mempunyai pengaruh terkait karakteristik nyeri pada ALS.¹¹

Gambaran klinis nyeri pada ALS

Kram otot

Kram otot dapat terjadi akibat hipereksitabilitas neuromuskular dan dapat diikuti dengan nyeri punggung bawah.¹⁶ Penyebab kram otot pada ALS adalah gangguan mekanisme inhibitory pada interneuron yang dimediasi oleh *gamma aminobutyric acid* (GABA).^{7,17}

Kram merupakan penyebab utama nyeri pada sekitar seperempat pasien ALS dan biasanya muncul pada *stage* awal dan *intermediate* dari penyakit ALS.¹⁸ Kejadian kram utamanya terjadi pada malam hari dan diperburuk dengan cuaca yang dingin atau akibat penurunan sirkulasi akibat pasien terlalu lama berada pada satu posisi.¹⁹ Seiring berjalannya waktu, manifestasi kejadian kram akan menurun. Hal ini karena pada stadium lanjut, sel-sel saraf akan kehilangan kemampuan untuk menstimulasi kontraksi otot.²⁰

Spastisitas

Spastisitas merupakan manifestasi klinis berupa peningkatan tonus otot yang juga

Tabel 1 Terapi Farmakologi Nyeri pada ALS

Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Adjustment Dosis	Efek Samping	Kontraindikasi
Kram (Ekstremitas bagian bawah, tangan, perut)					
Siklobenzaprin	1. Merupakan CNS <i>depressant</i> yang bekerja utamanya pada <i>brain stem level</i> 2. Mengurangi eksitabilitas dari <i>alpha dan gamma motor neuron</i> ²⁴	<i>Initial</i> : 5 mg/8 jam PO Dosis dapat ditingkatkan hingga 7,5 mg atau 10 mg/8jam selama 2–3 minggu ^{24,25} Dosis untuk lansia direkomendasikan 5mg/hari dan <i>less frequent dosing</i>	Hepar: <i>Mild</i> : <i>initial dose</i> 5 mg dan titrasi dengan monitoring <i>Moderate-severe</i> : Penggunaan tidak direkomendasikan Renal: Tidak ada ^{24,25}	Efek antikolinergik (pusing, konstipasi, <i>ocular hypertension</i> , retensi urin), sinus takikardi, palpitasi, gangguan konduksi ²⁵	Terapi tidak direkomendasikan >3 minggu, hindari pemberian pada lansia, pasien dengan aritmia, <i>closed angle glaucoma</i> ²⁵
Metaxalon	Melalui efek myorelaxation akibat efek sedasi ²⁶	800 mg/12 jam PO ²⁷	Hepar: Tidak ada Renal: Tidak ada ²⁶	Pusing (<5%), iritabilitas, gangguan saluran cerna. Penggunaan bersama dengan opioid, benzodiazepine atau barbiturat dapat menyebabkan depresi nafas ²⁶	Gangguan hepar atau renal <i>severe</i> ²⁶
Quinin sulfat	Mengurangi eksitabilitas <i>motor end-plate</i> dan meningkatkan periode refraktori otot ²⁸	200–300 mg/12 jam ^{29,30}	Hepar: <i>Mild-moderate (Child Pugh A-B)</i> : Tidak dibutuhkan penyesuaian dosis ³⁰ <i>Severe (Child Pugh C)</i> : Penggunaan tidak direkomendasikan Renal: Tidak ada	Abnormalitas konduksi ventrikular, gangguan fungsi renal <i>severe</i> ²⁴	Gangguan fungsi renal atau hepar, hipokalemi, bradikardi, aritmia, pemajangan Q-T interval ²⁴
Levetirasetam	1. GABA _A agonis reseptor 2. Menghambat neurotransmisi melalui modulasi tidak langsung dari GABA _A dan reseptor glisin, serta menekan kanal Ca yang mana akan menyebabkan hambatan presinaptik pada <i>spinal cord</i> ³¹	1500 mg/hari PO ^{31,32}	Hepar: Tidak ada Renal: ClCr 50–80 ml/menit: 500–1000 mg/12 jam ClCr 30–50 ml/menit: 250–750 mg/12 jam ClCr <30 ml/menit: 250–500 mg/12 jam ²⁷	Lelah, mengantuk, insomnia, sakit kepala ³³	Aritmia jantung, <i>atrioventricular block</i> , depresi <i>severe</i> ³³

Tabel 1 Terapi Farmakologi Nyeri pada ALS (Lanjutan)

Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Adjustment Dosis	Efek Samping	Kontraindikasi
Gabapentin	Menghambat $\alpha_2\delta$ subunit dari L-type kanal Ca^{2+} yang akan menghambat rilis glutamat ^{34,35}	1200–3600 mg/hari (diberikan 3–4 kali per hari dalam dosis terbagi ^{34,35})	Hepar: Tidak ada Renal: ClCr >30–59 ml/menit: 200–700mg/12 jam ClCr >15–29 ml/menit: 200–700 mg/hari ClCr ≤15 ml/menit: 100–300 mg/hari ^{35,36}	Edema perifer, peningkatan berat badan, penurunan memori ³⁵	Gangguan psikiatrik ⁵⁰
Meksiletin	Menghambat kanal Na^+ , sehingga mengurangi influks Na^+ pada distal akson ¹⁶	150 mg/12 jam Do maksimal: 900mg/hari ³⁷	Hepar: Renal: ClCr <10 ml/menit: dapat diberikan 50–100% dari dosis normal dan dosis dapat dititrasi sesuai respon pasien ^{37,38}	Gangguan saluran cerna, sakit kepala ringan, lemas ³⁷	Gangguan jantung, gangguan hepar ³⁷
Spastisitas (Ekstrimitas bagian bawah)					
Baklofen	1. GABA _B agonis reseptor 2. Menghambat rilis glutamat presinaptik dan postsinaptik ^{27,39}	<i>Initial</i> PO: 5 mg/8 jam Do maksimal: 80 mg/hari (20 mg/6 jam) Dosis dapat ditingkatkan tiap 3 hari (berdasarkan respon pasien) Do IT: 50 mcg Do maksimal: 2 mg/hari Observasi tiap 4–8 jam ³⁹	Hepar: Tidak ada Renal: Tidak diperlukan penyesuaian dosis ³⁹	Pusing (biasanya muncul pada awal pemberian terapi), peningkatan tekanan darah, mengantuk, <i>withdrawal syndrome</i> (jika dilakukan penghentian terapi mendadak) ^{18,40–42}	Hepatotoksik → Lakukan <i>monitoring</i> fungsi hepar rutin ³⁹
Tizanidin	1. Mempunyai struktur yang sama dengan Clonidin 2. <i>Centrally acting alpha₂ agonist</i> 3. Menghambat <i>motor neuron alpha₁</i> presinaptik dan postsinaptik 4. Dapat memotensiasi kerja dari glisin ^{43,44}	<i>Initial</i> : 2–4 mg/12 jam PO ^{24,43} Dosis maksimal: 36 mg/hari (dapat diberikan dalam dosis terbagi → 12 mg/8 jam)	Hepar: Hindari penggunaan pada pasien dengan gangguan hepar → namun dapat diberikan dengan mengurangi <i>initial dose</i> Renal: ClCr <25 ml/menit → berikan dengan pengawasan ⁴³	Hipotensi (20% pasien mengalami penurunan TD), peningkatan LFT ringan (biasanya reversibel), <i>withdrawal syndrome</i> (jika dilakukan penghentian terapi mendadak) ⁴³	Gangguan ginjal, gangguan hepar ⁵⁶

Tabel 1 Terapi Farmakologi Nyeri pada ALS (Lanjutan)

Obat	Mekanisme Kerja	Dosis	Adjustment Dosis	Efek Samping	Kontraindikasi
Pregabalin	Menghambat subunit $\alpha 2\delta$ dari <i>L-type</i> kanal Ca^{2+} , yang mana akan menghambat rilis glutamat ⁴⁵	75–300 mg/hari (diberikan 2–3 kali/hari dalam dosis terbagi) ^{46,47}	Hepar: Tidak ada Renal: ClCr >30–59 ml/menit: 300 mg/hari (dalam dosis terbagi 2–3 kali/hari) ClCr >15–29 ml/menit: 150 mg/hari (dalam dosis terbagi 1–2 kali/hari) ClCr 15 ml/menit: 75 mg/hari ⁴⁷	Edema perifer, peningkatan berat badan, penurunan kognitif, <i>memory loss</i> ; <i>better tolerated</i> jika dibandingkan dengan gabapentin ⁴⁷	Hipersensitivitas terhadap pregabalin ⁴⁷
Diazepam	1. GABA _A agonis reseptor 2. Meningkatkan <i>conductance</i> Cl^- , yang mana akan menyebabkan hambatan presinaptik pada <i>spinal cord</i> ^{24,48}	<i>Intial</i> : 2 mg PO; 2–3 kali/hari atau 5 mg pada malam hari untuk pasien dengan <i>nocturnal spasticity</i> Dosis dapat diberikan hingga 40–60 mg/hari dengan dosis terbagi ^{24,48}	Hepar: Kontraindikasi pada pasien dengan gangguan hepar <i>severe</i> ⁴⁸	Penurunan kognitif, potensial menyebabkan <i>dependence</i> atau <i>abuse, withdrawal syndrome</i> (jika dilakukan penghentian terapi mendadak) ⁴⁸	Gangguan hepar <i>severe</i> , <i>acute angle glaucoma</i> ⁴⁸
○ Dantrolen	1. Derivat hidantoin yang berhubungan dengan fenitoin 2. Memblokade kanal RYR1 dan menghambat rilis Ca^{2+} dari <i>sarcoplasmic reticulum</i> ⁴⁹	Minggu 1: 25 mg/hari Minggu 2: 25 mg/8 jam Minggu 3: 50 mg/8 jam Minggu 4: 10 mg/8 jam Do maksimal: 400 mg/hari Hentikan pemberian jika efikasi tidak adekuat dalam 45 hari ^{21,49}	Hepar: Kontraindikasi pada gangguan hepar Renal: Tidak diketahui ⁴⁹	Hepatotoksik (<i>dose dependent hepatotoxicity</i>) → <i>Monitoring</i> fungsi hepar sebelum memulai terapi, 1 bulan setelah terapi dimulai, kemudian tiap 2 bulan ⁴⁹	Gangguan hepar ⁴⁹
Riluzol	Menghambat kanal Na^+ pada <i>glutamnergic nerve terminal</i> ^{8,24}	50 mg/12 jam PO (perut kosong) ^{50,51}	Hepar: Tidak diketahui Renal: Tidak diketahui ⁵⁰	Peningkatan LFT (<i>dose related</i>), penurunan fungsi paru, pruritus ^{50,51}	Hipersentitif terhadap riluzol ⁵⁰
Toksin Botulinum	BoNT akan menghambat pelepasan Ach pada neuromuscular junction melalui proses inaktivasi enzimatis pada protein yang dibutuhkan untuk proses docking dan fusi yang terlibat dalam pelepasan Ach ^{52–54}	Dosis bergantung produk ⁵²	Hepar: Tidak ada Renal: Tidak ada ⁵²	Ruam dan kelemahan otot pada <i>injection site, flu-like symptoms</i> dan sakit kepala ⁵⁴	Hipersentitif terhadap BoNT ⁵⁴

seringkali menyertai pasien ALS. Terdapat dua jenis manifestasi klinis spastisitas yaitu, spastisitas tonik yang dapat menyebabkan terjadinya kekakuan otot dan spastisitas fasik yang menghasilkan kram disertai nyeri, kejang otot, dan klonus.¹⁹

Spasme otot pada ALS terjadi akibat tidak terkontrolnya refleks peregangan di korteks motorik dan berhubungan dengan *proprioceptive input* yang abnormal pada myelum. Ketidakseimbangan penghambatan supraspinal dan input eksikatori juga dapat mengganggu refleks nosiseptif, sehingga mengarah pada spasme pergerakan fleksi dan ekstensi. Spastisitas dapat menjalar pada anggota gerak yang mengalami kelemahan dan atrofi. Pada stadium lanjut, pasien dapat mengalami *flexor spasms*. *Flexor spasms* dapat menyebabkan spasme tidak terkontrol akibat aktivasi *flexor arc* di *spastic limb*. Frekuensi munculnya spastisitas dapat terjadi secara intermiten maupun kontinu.²⁰

Nyeri muskuloskeletal dan nyeri sendi

Pada ALS stadium lanjut, seiring dengan progresivitas penyakit dan penurunan mobilitas pasien, nyeri muskuloskeletal akan muncul. Nyeri dapat diakibatkan oleh perubahan *tone* di sekitar sendi, kekakuan dan atrofi, hilangnya *muscular sheath* dan menurunnya tonus otot. Nyeri muskuloskeletal yang dapat ditemui pada pasien ALS meliputi *adhesive capsulitis (frozen shoulder)*, nyeri punggung bawah dan leher akibat kelemahan otot dan imobilitas dalam waktu yang lama.^{11,21}

Terapi farmakologi nyeri pada ALS

Nyeri berkaitan erat dengan kualitas hidup pasien ALS, sehingga klinisi harus dapat mengidentifikasi dan mengatasi nyeri dengan sesegera mungkin atau mencegah agar nyeri tidak muncul kembali.^{3,6} Jenis nyeri pada pasien ALS dapat bervariasi, sehingga terapi harus disesuaikan dengan penyebab timbulnya nyeri.⁸

Tata laksana nyeri pada ALS terdiri dari non-farmakologi dan farmakologi. Terapi non-farmakologi terdiri dari fisioterapi, peregangan teratur dan latihan *Range of Motion (ROM)* yang dapat dikombinasikan dengan terapi farmakologi.^{22,23} Rekomendasi terkait tata laksana terapi farmakologi nyeri terangkum pada Tabel 1.

Terapi farmakologi kram otot

Terapi kram otot bertujuan untuk mengurangi ketegangan otot. Terdapat sedikit perbedaan di beberapa negara terkait tata laksana kram otot pada pasien dengan ALS. Prancis dan Amerika lebih banyak menggunakan quinin sebagai lini pertama terapi kram otot pada pasien ALS, sedangkan *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* merekomendasikan levetirasetam sebagai lini pertama dan quinin sebagai lini ke dua.^{9,19} Penggunaan rutin quinin sebagai terapi kram otot harus dihindari, meskipun quinin diketahui efektif (level A) sebagai terapi untuk kram otot. Hal ini terkait efek samping quinin yang cukup banyak dilaporkan,²⁸ yaitu efek samping hematologi (meliputi *immune thrombocytopenic purpura* dan *drug mediated thrombotic microangiopathy*) yang jarang terjadi namun cukup serius.^{18,29,55} Hal ini didukung oleh *Food and Drug Administration (FDA)* yang tidak merekomendasikan quinin sebagai terapi atau pencegahan kram otot.^{7,46} Jika levetirasetam dan quinin tidak adekuat, maka dapat diberikan siklobenzaprin dan metaksalon.³

Telah dilakukan beberapa studi *randomized controlled trial (RCT)* yang dilakukan untuk melihat efektivitas beberapa obat dalam meredakan kram pada pasien ALS. Obat-obat tersebut adalah gabapentin, vitamin E,¹⁹ L-threonin, memantin,⁵⁶ xaliproden, indinavir, baklofen dan mexiletin.¹⁶ Dari semua studi tersebut, meksiletin dengan dosis 150 mg/12 jam PO merupakan satu-satunya terapi yang mempunyai efek signifikan dalam

mengurangi frekuensi dan severitas dari kram otot pada pasien ALS dengan desain penelitian RCT.^{16,18,57}

Terapi farmakologi spastisitas

Terapi anti spastisitas dilakukan dengan tujuan menurunkan tonus otot dengan mekanisme pada *central nervous system* (CNS) atau secara langsung pada otot skeletal.^{27,51,58} *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) merekomendasikan baklofen sebagai terapi lini pertama, sedangkan lini kedua adalah tizanidin, dantrolon dan gabapentin. Secara umum, obat anti spastisitas dapat menyebabkan kelelahan dan mual, sehingga terkait peningkatan dosis harus dilakukan dengan sangat hati-hati untuk membantu meningkatkan kepatuhan pasien.^{19,51,59}

Terapi oral kombinasi dan pemberian baklofen rute intratekal (IT) dapat dilakukan jika spastisitas berat tidak teratasi dengan terapi oral tunggal maupun *physical therapy*.^{18,20,42} Namun, hingga saat ini belum banyak *evidence* yang membahas penggunaan kombinasi oral anti spastisitas. Kombinasi dua obat hanya dapat digunakan pada kondisi khusus, yaitu saat terapi tunggal tidak adekuat dan pasien hanya dapat mentoleransi obat anti spastisitas dengan dosis kecil. Pemberian terapi harus dimulai dari dosis terkecil dan ditingkatkan sedikit demi sedikit. Evaluasi efektivitas terapi harus dilakukan secara periodik dan bila dirasa tidak adekuat maka terapi dapat dihentikan dengan *tapering* dosis terlebih dahulu, untuk mencegah *rebound* spastisitas akibat penghentian terapi secara tiba-tiba.⁵⁹

Pada pemberian baklofen IT jangka panjang, sekitar 5% pasien akan mengalami toleransi terhadap peningkatan dosis. Hal ini dapat menyebabkan penurunan efikasi terapi, sehingga untuk mengembalikan sensitivitas pasien terhadap baklofen, dilakukan “*drug holiday*”. Pada *drug holiday*, dosis baklofen IT diturunkan secara bertahap dalam 2–4 minggu dan kemudian dilakukan penggantian dengan

terapi anti spastisitas lainnya. Alternatif yang dapat digunakan adalah morfin sulfat IT *free preservative*. Setelah periode *drug holiday* ini, terapi baklofen IT dapat dilanjutkan kembali dengan dosis initial yang kemudian dapat ditingkatkan secara bertahap.⁴⁰

American Academy of Neurology (AAN) juga telah mengeluarkan *guideline* terapi anti spastisitas dengan menggunakan botulinum neurotoxin (BoNT). Terdapat 4 jenis sediaan BoNT yang saat ini beredar di pasaran, antara lain onabotulinumtoxinA (onaBoNT-A), abobotulinumtoxinA (aboBoNT-A), incobotulinumtoxinA (incoBoNT-A) dan rimabotulinumtoxinB (rimaBoNT-B) dengan rute pemberian injeksi lokal.^{52,60} AAN merekomendasikan penggunaan aboBoNT-A, incoBoNT-A, dan onaBoNT-A yang telah terbukti efektif untuk penanganan spastisitas pada ekstremitas atas (level rekomendasi A) dan rimaBoNT-B mungkin dapat efektif dan dapat dipertimbangkan untuk spastisitas pada ekstremitas atas (level rekomendasi B). AboBoNT-A dan onaBoNT-A juga efektif dan dapat direkomendasikan untuk spastisitas pada ekstremitas bawah (level rekomendasi A).⁵² Mula kerja BoNT untuk spastisitas akan muncul rata-rata pada 14 hari dan akan bertahan hingga 3 bulan. Efek terapeutik akan berkurang saat neuron motorik mulai membentuk *nerve terminal* yang baru, sehingga Ach akan diproduksi kembali.⁶¹

Terapi farmakologi nyeri muskuloskeletal dan nyeri sendi

Terapi nyeri yang dapat diberikan untuk nyeri muskuloskeletal dan sendi pada ALS adalah asetaminofen atau *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) untuk nyeri *moderate* sampai *severe*.²¹ Opioid biasanya diberikan jika lini pertama tidak adekuat, sehingga opioid hanya diberikan pada pasien dengan *very late stage* ALS.^{1,3,8} Diketahui sebesar 70% pasien dengan *advanced* ALS mengalami perbaikan skala nyeri dengan

pemberian opioid.²⁰ Morfin merupakan jenis opioid yang paling banyak diberikan pada *very late stage* ALS. Morfin eliksir atau tablet dapat diberikan tiap 4 jam atau kapsul tiap 12 jam. Analgesik kuat lainnya yang dapat diberikan adalah oksikodon kapsul, tablet atau fentanil transdermal patch yang dapat digunakan jika pasien mengalami sulit menelan. Terkait regimentasi dan pola penggunaan analgesik pada ALS, AAN merekomendasikan agar merujuk pada *World Health Organization (WHO) pain ladder*.^{1,21}

Penggunaan opioid jangka panjang dapat menyebabkan hipogonadisme atau bahkan peningkatan sensitivitas terhadap stimulus nyeri. Kondisi ini disebut *opioid-induced hyperalgesia* yang dapat terjadi ketika pasien mengalami paparan opioid secara berulang atau berkepanjangan sehingga menyebabkan pasien menjadi semakin sensitif terhadap nyeri atau menyebabkan intensitas, kualitas, dan frekuensi nyeri semakin meningkat. Jika hal ini terjadi, dosis opioid harus dikurangi secara bertahap dan dilakukan penggantian terapi ke golongan non-opioid.³⁴ *Withdrawal syndrome* dapat terjadi 12 jam setelah opioid dihentikan tiba-tiba, sehingga *tapering* dosis harus dilakukan sebelum penghentian terapi.⁶²

Pembahasan

Terapi kram pada ALS sebagian besar masih berdasarkan data empiris dan tidak didukung dengan data yang sistematis. Levetirasetam merupakan terapi yang telah direkomendasikan EFNS sebagai lini pertama (level A) untuk mengatasi kram pada ALS. Efektivitas levetirasetam pada kram pada pasien ALS telah dilaporkan dalam uji klinis, namun hasil ini terbatas pada *non controlled and open-label study*.^{9,19,63} Quinin sulfat juga merupakan salah satu obat yang sering digunakan oleh Prancis untuk terapi kram pada ALS, namun FDA telah mengeluarkan himbauan terkait keamanan penggunaan quinon sulfat yang

hanya terbatas pada terapi untuk malaria dan tidak untuk terapi atau pencegahan pada kram. Efikasi yang superior dari quinon sulfat dibandingkan dengan plasebo atau intervensi lainnya telah diulas dalam *review* Cochrane, namun tidak spesifik untuk kram pada ALS. *Review* tersebut menunjukkan bahwa quinon (200–500 mg/hari) dapat menurunkan frekuensi dan intensitas kram jika dibandingkan dengan plasebo. *Evidence* dari *single trial* hanya menunjukkan jika teofilin dikombinasikan dengan quinon dapat memperbaiki kram jika dibandingkan quinon tunggal. *Low quality evidence* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara quinon dan vitamin E, quinon kombinasi dengan vitamin E atau injeksi xylocaine. Efek samping yang *major* dilaporkan jarang terjadi namun dapat bersifat fatal sehingga beberapa negara membatasi penggunaan quinon.²⁵ Meskipun memiliki potensi efektif, penggunaan quinon sulfat untuk terapi kram otot harus dihindari selain karena efek sampingnya juga karena belum adanya *evidence* yang cukup untuk penggunaan yang spesifik untuk kram pada ALS. Quinin sulfat dapat dipertimbangkan untuk diberikan dalam kondisi kram sangat melumpuhkan, penggunaan levetirasetam tidak memberikan efek yang adekuat dan adanya pemantauan efek samping yang ketat.^{19,29,63}

Sama seperti terapi untuk kram otot, sampai saat ini belum terdapat studi terkontrol yang dilakukan untuk melihat efikasi terapi spastisitas pada ALS. Terapi hanya berdasar pada benefit obat pada penyakit lain yang berhubungan dengan spastisitas atau pada studi yang tersedia, namun dengan desain *open label* yang menggunakan baklofen (PO dan IT), tizanidin, benzodiazepine, toksin botulinum, dantrolen dan levetiracetam.^{64,65} Namun, tidak ada satupun studi yang secara spesifik membahas tentang ALS tetapi lebih pada penyakit lain yang berhubungan dengan spastisitas yaitu *multiple sclerosis* dan *cerebral palsy*. Kebanyakan klinisi dari Itali

menggunakan baclofen yang diikuti dengan tizanidin, benzodiazepin dan dantrolen, sedangkan pada sebuah survei yang dilakukan di Eropa, dilaporkan bahwa carbamazepin paling banyak digunakan.⁵¹

Pemberian baclofen IT dapat menjadi pertimbangan untuk diberikan jika baklofen oral tidak memberikan efek yang adekuat. Pada sebuah *case series* yang dilakukan oleh McClelland, sebanyak 8 pasien ALS dengan spastisitas *severe* dan nyeri diterapi dengan baclofen IT. Setelah pemberian baklofen IT, diketahui terjadi penurunan nyeri dengan rata-rata 54%. Sebanyak enam pasien (75%) mengalami penurunan skala nyeri, tiga di antaranya menggunakan analgesik.^{51,65}

Guideline AAN dan EFNS memberikan rekomendasi standar penggunaan analgesik untuk nyeri muskuloskeletal dan sendi dapat mengikuti WHO *pain ladder*, hal ini karena belum adanya protokol spesifik nyeri untuk ALS sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut dalam hal ini.^{7,20,21}

Simpulan

Manajemen nyeri yang tepat pada ALS harus melibatkan pendekatan multidisiplin, karena pasien dapat mengalami nyeri akibat berbagai gambaran klinis yang berbeda-beda, yaitu kram otot, spastisitas dan nyeri muskuloskeletal. Meskipun nyeri merupakan gejala yang penting pada *palliative care*, namun *systematic studies* terkait terapi nyeri pada ALS belum banyak dilakukan, sehingga *clinical practice* masih bergantung pada pengalaman dan preferensi pribadi klinisi dan bukan pada pendekatan yang sistematis. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait efikasi terapi nyeri pada ALS. Berdasarkan hasil penelusuran pada *guideline* dan *evidence* yang ada, didapatkan bahwa rekomendasi lini pertama untuk nyeri akibat kram otot dapat digunakan levetirasetam, sedangkan baklofen merupakan lini pertama

untuk nyeri akibat spastisitas, dan lini pertama untuk nyeri sendi dan muskuloskeletal adalah asetaminofen atau NSAID.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai dari sumber hibah apa pun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6): 1465–858. doi: 10.1002/14651858.CD005226.pub3
2. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*. 2015;6(1):171–94. doi: 10.4103/2152-7806.169561
3. Delpont B, Beauvais K, Jacquin-Piques A, Alavoine V, Rault P, Blanc-Labarre C, et al. Clinical features of pain in amyotrophic lateral sclerosis: A clinical challenge. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1–2):11–5. doi: 10.1002/14651858.CD005226.pub3
4. Yunusova Y, Plowman EK, Green JR, Barnett C, Bede P. Clinical measures of bulbar dysfunction in ALS. *Front Neurol*. 2019;10:106. doi: 10.3389/fneur.2019.00106
5. Pizzimenti A, Aragona M, Onesti E, Inghilleri M. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. *Funct Neurol*. 2013;28(2):115–9. doi: 10.11138

- /FNeur/2013.28.2.115
6. Paganoni S, Karam C, Joyce N, Carter GT, Hospital R, Hospital MG, et al. Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):53–68. doi: 10.3233/NRE-151240
 7. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017;16(2):144–57. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30358-1
 8. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: An update for 2018. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(11):1617–28. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.007
 9. Hanisch F, Skudlarek A, Berndt J, Kornhuber ME. Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(3):8–19. doi: 10.1002/brb3.296
 10. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2164. doi: 10.3390/ijms19082164
 11. Rivera I, Ajroud-Driss S, Casey P, Heller S, Allen J, Siddique T, et al. Prevalence and characteristics of pain in early and late stages of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2013;14(5–6):369–72. doi: 10.3109/21678421.2012.751614
 12. Stephens HE, Lehman E, Raheja D, Yang C, Walsh S, McArthur DB, et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: Patient and physician perspectives and practices. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2016;17(1–2):21–9. doi: 10.3109/21678421.2015.1074701
 13. Åkerblom Y, Jakobsson Larsson B, Zetterberg L, Åsenlöf P. The multiple faces of pain in motor neuron disease: A qualitative study to inform pain assessment and pain management. *Disabil Rehabil*. 2020;42(15):2123–32. doi: 10.1080/09638288.2018.1555615
 14. Wallace VCJ, Ellis CM, Burman R, Knights C, Shaw CE, Al-Chalabi A. The evaluation of pain in amyotrophic lateral sclerosis: A case controlled observational study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2014;15(7–8):520–7. doi: 10.3109/21678421.2014.951944
 15. Chen JH, Wu SC, Chen HJ, Kao CH, Tseng CH, Tsai CH. Risk of developing pressure sore in amyotrophic lateral sclerosis patients – a nationwide cohort study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(9):1589–96. doi: 10.1111/jdv.14911
 16. Oskarsson B, Moore D, Mozaffar T, Ravits J, Wiedau-Pazos M, Parziale N, et al. Mexiletine for muscle cramps in ALS: A randomized double blind crossover trial. *Mayo Found Med Educ Res*. 2018;58(1):42–8. doi: 10.1002/mus.26117
 17. Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, Griffin, Leah P, Cartwright MS. The natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2016;53(4):513–7. doi: 10.1002/mus.248920
 18. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD004157. doi: 10.1002/14651858.cd004157.pub2
 19. Soriani MH, Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*. 2017;173(5):288–99. doi: 10.1016/j.neuro.2017.03.031
 20. Handy CR, Krudy C, Boulis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: A Neglected aspect of disease. *Neurol Res Int*. 2011;2011:403808. doi: 10.1155/2011/403808
 21. Oliver D. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: From diagnosis to

- bereavement. In: Oliver D, Borasio GD, Johnston W, editors. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2011.
22. Bromberg MB, Bromberg DB. Navigating life with amyotrophic lateral sclerosis. United Kingdom: Oxford University Press; 2017.
23. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360–75. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
24. Katzung BG, Trevor AJ. Skeletal muscle relaxants. In: Kruidering-Hall M, Campbell L, editors. Basic & clinical pharmacology. 13th ed. New York: Mc Graw Hill; 2015.
25. Amrix (Cyclobenzaprine Hydrochloride) Capsule [brosur]. USA: Teva Pharmaceuticals USA, Inc.; 2013 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021777s012lbl.pdf
26. Metaxalone [brosur]. Bristol: King Pharmaceuticals, Inc.; 2018 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/013217s057lbl.pdf
27. Fudin J, Raouf M. Practical pain management. A review of skeletal muscle relaxant agent management. 2016 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/review-skeletal-muscle-relaxants-pain-management>
28. Hogan DB. Quinine: Not a safe drug for treating nocturnal leg cramps. *Can Med Assoc J*. 2015;187(4):248–53. doi: 10.1503/cmaj.150044
29. El Tawil S, T AM, Valli H, Lunn M, El Tawil T, Wber M. Quinine for muscle cramps (review)-Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4(12): CD005044. doi: 10.1002/14651858.CD005044pub3
30. Ashley C, Aileen C, editors. Quinine. In: The renal drug handbook. 4th ed. United Kingdom: Radcliffe Publishing Ltd; 2014. doi: 10.1002/14651858.CD005044.pub3.
31. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MPT. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD010943. doi: 10.1002/14651858.CD010943.pub2
32. Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(4):210–5. doi: 10.1080/17482960802430773
33. U.S. Food and Drug Administration. Levetiracetam (Keppra) [brosur]. USA: United Collection Bureau; 2017 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021035s099,021505s038lbl.pdf
34. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–61.
35. Gabapentin (Neurontin) [brosur]. New York: Park-Davis; 2017 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020235s064_020882s047_021129s046lbl.pdf
36. Kalra S, Cashman NR, Caramanos Z, Genge A, Arnold DL. Gabapentin therapy for amyotrophic lateral sclerosis: Lack of improvement in neuronal integrity shown by MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(3):476–80.
37. Mexitil (Mexiletine Hydrochloride) [brosur]. Germany: Boehringer Ingelheim;

- 2008 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2004/18873slr018ltr.pdf
38. Caroline A, Aileen D. Mexiletine. In: *The renal drug handbook*. 4th ed. CRC Press; 2014.
39. Mylan. Baclofen Injection (Intrathecal) [brosur]. USA: Mylan Pharmaceuticals; 2017 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209592Orig1s000lbl.pdf
40. Rego S, Amorim I, Condeca B, Faria F. Efficacy of a second “drug holiday” in the treatment of intrathecal baclofen tolerance - a case study. 2018;61:e359. doi: 10.1016/j.rehab.2018.05.838
41. McClelland S, Bethoux FA, Boulis NM, Sutliff MH, Stough DK, Schwetz KM, et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle and Nerve*. 2008; 37(3):396–8. doi: 10.1002/mus.20900
42. Bethoux F, Boulis N, McClelland S, Willis MA, Hussain M, Machado A, et al. Use of intrathecal baclofen for treatment of severe spasticity in selected patients with motor neuron disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(9):828–33. doi: 10.1177/1545968313496325
43. Therapeutics A. Tizanidine (Zanaflex) tablet [brosur]. New York: Acorda Therapeutics, Inc.; 2013 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021447s011_020397s026lbl.pdf
44. Mörkl S, Bengesser S, Schöggel H, Bayer D, Kapfhammer H. Tizanidine withdrawal symptoms in stress cardiomyopathy [in German]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015; 83(3):170–3. doi: 10.1055/s-0034-1399167
45. Verma V, Singh N, Jaggi AS. Pregabalin in Neuropathic pain: Evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014; 12(1):44–56. doi: 10.2174/1570159X1201140117162802
46. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113–23. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
47. Lyrica (Pregabalin) [brosur]. USA: Pfizer Inc.; 2012 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021446s035,022488s013lbl
48. Valium (Diazepam) [brosur]. San Fransisco: Roche Laboratories, Inc.; 2016 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/013263s094lbl.pdf
49. Dantrium Capsules (Dantrolene sodium) [brosur]. Germany: JHP Pharmaceuticals; 2011 [diunduh 25 Februari 2020] Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/017443s043s046s048s049lbl
50. Pharmaceuticals C. Rilutek (Riluzole) [brosur]. USA: Covis Pharmaceuticals, Inc; 2016 [diunduh 25 Februari 2020]. Tersedia dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020599s017lbl.pdf
51. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;11(6):1756285617734734. doi: 10.1177/1756285617734734
52. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee

- of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818–26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560
53. Marvulli R, Megna M, Citraro A, Vacca E, Napolitano M, Gallo G, et al. Botulinum toxin type a and physiotherapy in spasticity of the lower limbs due to amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins*. 2019;11(7):381. doi: 10.3390/toxins11070381
54. Vázquez-Costa JF, Máñez I, Alabajos A, Salazar MG, Roda C, Sevilla T. Safety and efficacy of botulinum toxin A for the treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol*. 2016;263(10):1954–60. doi: 10.1007/s00415-016-8223-z
55. Mauskop A. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2010;75(15):1397–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f003be
56. De Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(5):456–60. doi: 10.3109/17482968.2010.498521
57. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Greenblatt DJ, Atassi N, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS. *Neurology*. 2016;86(16):1474–81. doi: 10.1212/WNL.0000000000002507
58. Valadi N. Evaluation and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Prim Care*. 2015;42(2):177–87. doi: 10.1016/j.pop.2015.01.009
59. Nair KPS, Marsden J. The management of spasticity in adults. *Br Med J*. 2014;349:g4737. doi: 10.1136/bmj.g4737
60. Ferrari A, Manca M, Tugnoli V, Pini LA. Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: A critical appraisal. *Funct Neurol*. 2018;33(1):7–18. doi: 10.11138/FNeur/2018.33.1.007
61. Lebeda FJ, Cer RZ, Stephens RM, Mudunuri U. Temporal characteristics of botulinum neurotoxin therapy. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):93–103. doi: 10.1586/ern.09.134
62. Denenberg R, Curtiss CP. CE: Appropriate use of opioids in managing chronic pain. *Am J Nurs*. 2016;116(7):26–38. doi: 10.1097/01.NAJ.0000484931.50778.6f
63. Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: Symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2010;74(8):691–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccca
64. Louisa Ng, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2
65. Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, Dimachkie MM, Barohn RJ. Symptom management and end-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33(4):889–908. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.010