



Botulinum Toksin A untuk Terapi Spastisitas Otot pada Sindrom *Upper Motor Neuron*

V. Lorensia, Vita Kurniati Lubis

Innogene Kalbiotech Pte,Ltd, Jakarta, Indonesia

SINDROM *UPPER MOTOR NEURON* (UMN)

Sindrom *upper motor neuron* (UMN) merupakan kumpulan gejala motorik pada pasien yang mengalami lesi jaras kortikospinal.¹ Lesi *upper motor neuron* dapat terjadi pada pasien yang mengalami *stroke*, *cerebral palsy*, trauma otak atau cedera medula spinalis, serta pada penyakit neurodegeneratif seperti sklerosis multipel, atau ensefalopati hipoksia pada korteks, kapsula interna, batang otak atau medula spinalis. Pada lebih dari 80% penderita *stroke* terjadi kerusakan jaras kortikospinal.^{2,3} Data *American Heart Association* 2009 menunjukkan bahwa di Amerika, setiap tahunnya sekitar 795.000 orang mengalami serangan *stroke* (serangan baru atau serangan ulangan). *Stroke* juga merupakan penyebab kematian ke-3 setelah penyakit jantung koroner dan kanker serta merupakan penyebab kecacatan jangka panjang yang utama.⁴

Stroke merupakan penyebab kematian nomor satu di rumah-rumah sakit di Indonesia dan juga merupakan penyebab kecacatan jangka panjang yang utama di Indonesia.⁶ Di Indonesia, diperkirakan setiap tahun 500.000 penduduk terkena serangan *stroke*, sekitar 25% atau 125.000 orang di antaranya meninggal dan sisanya menderita kecacatan ringan atau berat. Angka ini terus meningkat dan diperkirakan pada tahun 2020, jumlah penderita *stroke* akan meningkat 2 kali lipat.⁵ Dilihat dari segi umur, penderita *stroke* di Indonesia terbanyak pada kelompok usia produktif. Oleh karena itu apabila kecacatan yang terjadi dapat diatasi, maka penderita *stroke* yang produktif tersebut masih dapat terus berkarya.⁷

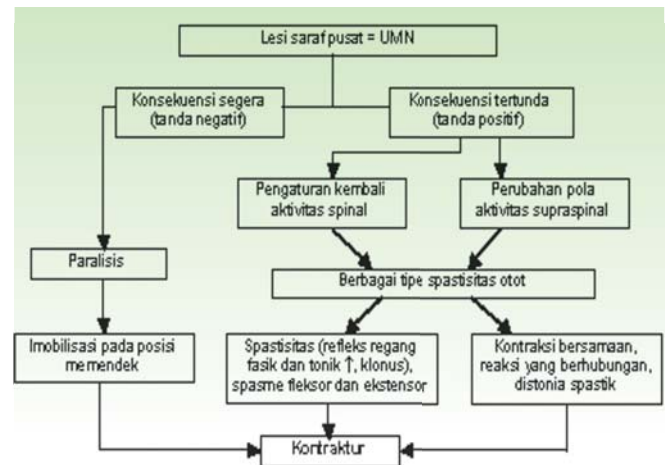
Tanda-tanda Klinis dan Perjalanan Penyakit

Sindrom *upper motor neuron* menunjukkan tanda negatif (paralisis) dan tanda positif (spastisitas otot). Tanda negatif muncul segera setelah terjadi lesi *upper motor neuron*, disusul tanda positif sesudah beberapa hari. Berbagai tipe spastisitas otot pada sindrom *upper motor neuron*:⁸⁻¹¹

- **Spastisitas**, yaitu refleks meregang klonus dan tonik yang berlebihan. Secara klinis, karakteristik spastisitas adalah tahanan otot yang berlebihan terhadap regangan pasif. Istilah spastisitas sering digunakan sebagai istilah kolektif untuk semua gejala positif, bahkan juga untuk gejala yang tidak melibatkan refleks regangan.
- **Spasme otot fleksor dan ekstensor**
- **Kontraksi bersamaan**, yaitu kontraksi otot antagonis bersamaan

dengan kontraksi otot agonis saat gerakan volunter, sehingga kontraksi otot antagonis ini menjadi tahanan terhadap gerakan otot agonis.

- **Sinkinesia**, yaitu gerakan involunter alat gerak saat alat gerak sisi berlawanan melakukan gerak volunter.
- **Distonia spastik**, yaitu kontraksi otot tonik saat istirahat.
- **Kontraktur**, yaitu deformitas permanen akibat spastisitas otot yang terus-menerus sehingga otot memendek.



Gambar 1. Perjalanan penyakit sindrom *upper motor neuron* (modifikasi dari Gracies JM)⁹

Gambaran Klinis

Gambaran klinis sindrom UMN dapat berupa pola hemiplegia postural abnormal seperti adduksi bahu, fleksi siku dan pergelangan tangan, adduksi panggul, ekstensi lutut dan fleksi pergelangan kaki. Postur ini diduga akibat meningkatnya aktivitas neuron motorik otot, akan sangat mengganggu aktivitas harian penderita dan menimbulkan masalah-masalah berikut:

- Simptomatik: spasme, klonus, nyeri, postur tubuh abnormal
- Fungsi pasif:
 - Terganggunya kemampuan untuk merawat tubuh dan kebersihan diri, berpakaian
 - Kesulitan posisi untuk makan, tidur dan duduk
- Fungsi aktif:
 - Kesulitan memegang, meraih, melepaskan dan memindahkan obyek
 - Keterbatasan mobilitas, berjalan dan menopang tubuh



Contoh obat yang bekerja sentral : Baclofen, Dantrolen, Tizanidine, Clonidine, Gabapentin. Baclofen paling sering digunakan, namun banyak efek sampingnya yaitu infeksi di tempat injeksi, menimbulkan kantuk dan depresi pernapasan, serta gejala putus obat (*withdrawal symptom*) yang menyulitkan. Apabila terapi oral gagal baru diberikan secara intratekal.

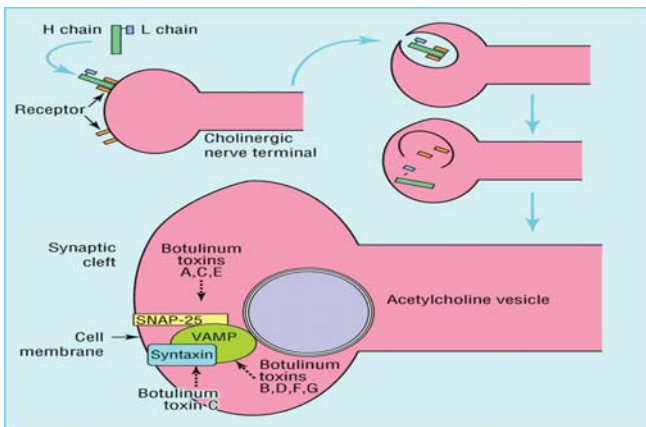
2. Terapi perifer, meliputi:

- a. Obat anestesi lokal (lidokain, bupivakain, etidokain) efeknya singkat, hanya 2-8 jam
- b. Obat kemodenervasi :
 - Neurolitik seperti fenol (3-5%) dan alkohol (35%-60%) menyebabkan denaturasi non-spesifik dan gangguan fungsi saraf normal. Efek samping rasa terbakar, nyeri dan disestesi di tempat injeksi²⁰
 - Botulinum toksin tipe A dan B menghambat pelepasan asetilkolin dari neuron motorik secara selektif, sehingga mempunyai efek kemodenervasi selama 3-6 bulan.^{12, 21- 25}

MEKANISME KERJA TOKSIN BOTULINUM

Botulinum toksin merupakan terapi pilihan untuk spastisitas otot fokal dan multifokal pada sindrom UMN dengan menyuntikkannya ke otot sasaran yang spastik. Tersedia botulinum toksin A dan botulinum toksin B; botulinum toksin A merupakan serotipe yang paling banyak dipelajari dan dipakai untuk tujuan terapeutik.²⁶

Botulinum toksin merupakan salah satu toksin kuat yang bekerja menghambat transmisi neuromuskular melalui hambatan pelepasan asetilkolin.¹³ Setelah diinjeksikan, toksin botulinum akan berikatan dengan membran sel neuron pada saraf terminal dan masuk ke neuron secara endositosis. Rantai ringan toksin botulinum berikatan dengan tempat spesifik di protein membran sel yaitu SNAP-25 (*synaptosomal associated protein-25*), VAMP (*vesicle associated membrane protein*) dan syntaxin, sehingga fusi vesikel asetilkolin di membran sel akan dicegah dan pelepasan vesikel asetilkolin tersebut ke sinaps akan dihambat .²⁷



Gambar 4. Mekanisme kerja botulinum toksin (diadaptasi dari Moore)²⁸

BOTULINUM TOKSIN A untuk SPASTISITAS pada SINDROM UMN

Manfaat Klinis

Kerja botulinum toksin A sangat selektif sehingga mampu mengurangi spastisitas otot secara tepat dan efektif. Onset botulinum toksin A berkisar antara 1 sampai 3 hari setelah injeksi; biasanya efek maksimal tercapai sesudah 3 sampai 4 minggu dan bertahan hingga 3 sampai 6 bulan.^{12, 21-25} Efek tersebut berupa relaksasi otot yang berkontraksi berlebih pada penderita sindrom UMN, menghasilkan perubahan biomekanik fungsi otot yang membuatnya dapat diregang dan diluruskan;¹¹ sehingga memberi manfaat klinis sebagai berikut:^{11,27, 29}

- Meningkatkan fungsi aktif dan pasif: perbaikan mobilitas, aktivitas, fungsi sehari-hari dan kemandirian
- Meningkatkan kenyamanan pasien: mengurangi nyeri, posisi alat gerak yang lebih baik untuk duduk dan tidur
- Mengurangi abnormalitas postur tubuh
- Mencegah atau menunda komplikasi muskuloskeletal
- Meningkatkan kualitas hidup dan kesehatan
- Mengurangi beban perawatan

Pada **Tabel 2** dibahas berbagai manfaat dan masalah berbagai terapi spastisitas yang tersedia. ^{11, 54}

Tabel 2. Perbandingan Berbagai Terapi Untuk Spastisitas

Terapi	Keuntungan	Masalah
Obat-obat oral	<ul style="list-style-type: none"> • Baclofen dan Dantrolen-murah • Tizanidine (biaya 7 x Baclofen) • Gabapentin, Pregabalin • Tepat untuk spastisitas generalisata 	<ul style="list-style-type: none"> • 40% pasien tidak mampu menoleransi efek samping atau tidak memberikan efek antispastik yang memadai sebelum efek samping terjadi
Botulinum toksin	<ul style="list-style-type: none"> • Tepat untuk spastisitas fokal • Tingkat keberhasilan terapi signifikan lebih tinggi dibanding terapi oral • Botulinum toxin dapat menghasilkan efek relaksasi fokal, terkontrol, durasi dapat diperkirakan, tidak mengakibatkan gangguan sensorik 	<ul style="list-style-type: none"> • Mahal, namun lebih efektif dari segi biaya karena tingkat keberhasilan terapi lebih besar dibanding terapi oral dan durasi lama (bertahan 4-6 bulan) • Butuh klinisi terlatih untuk pemberiannya
Fenol dan penghambat saraf motorik	<ul style="list-style-type: none"> • Lebih murah dibanding botulinum toxin A • Memberikan rentang terapi multifokal yang lebih luas bila dikombinasikan dengan botulinum toksin 	<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri saat diberikan • Potensial menyebabkan komplikasi berat yang irreversible seperti gangguan sensorik • Efek relaksasi dan durasi tidak dapat diperkirakan • Butuh klinisi terlatih untuk pemberiannya
Baclofen intratekal	<ul style="list-style-type: none"> • Butuh alat mahal • Bertahan sampai 8-10 tahun • Penelitian menunjukkan respons sebelum pemasangan pompa • Relatif tidak banyak masalah 	<ul style="list-style-type: none"> • Butuh rawat inap untuk tindakan dan pemasangan pompa • Butuh rawat inap lama untuk penilaian pasien • Butuh kepatuhan pasien dan edukasi • Butuh kontrak untuk pembaharuan pompa
Fenol intratekal	<ul style="list-style-type: none"> • Butuh pungsi lumbal, namun lebih mudah dibandingkan dengan Baclofen intratekal • Produk murah 	<ul style="list-style-type: none"> • Hanya untuk pasien yang mengalami disabilitas yang parah dengan keterbatasan fungsi fisik dan mungkin juga keterbatasan kognitif dan harapan hidup • Dapat menyebabkan inkontinensia urin dan feses
Operasi	<ul style="list-style-type: none"> • Prosedur bedah saraf dan ortopedi • Mahal tapi perbaikan bermakna • Indikasi dan pasien terbatas 	<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri, permanen, invasif • Efektivitas dan hasil bervariasi • Parestesia dan perubahan pola BAB/BAK



Bukti Klinis Manfaat

Sudah banyak publikasi yang mendukung penggunaan botulinum toksin untuk penatalaksanaan spastisitas otot pada sindrom UMN, terutama atas botulinum toksin A.^{26,31} Penggunaan botulinum toksin A pada spastisitas otot ekstremitas atas pada pasien pasca-stroke dan pasca-trauma kepala telah memasuki uji klinis fase III (**Tabel 3**), juga untuk sediaan botulinum toksin A dari Asia (Lanzhou Institute) telah memasuki uji klinis fase III.³²

Tabel 3. Uji Klinis *Placebo-Controlled* Botulinum Toksin untuk Penatalaksanaan Spastisitas Otot Ekstremitas Atas Pasien Pasca-stroke

Studi (tahun)	Jumlah pasien	Durasi stroke (mean)	Otot yang diinjeksi	Grup terapi dibandingkan dengan plasebo	Hasil
Simpson ³³ (1996)	39	37 bulan	BB, FCR, FCU	75 U Botox® 150 U Botox® 300 U Botox®	<ul style="list-style-type: none"> Dengan dosis 300 U, Ashworth skor berkurang bermakna. Dengan dosis 75 dan 300 U, terjadi perbaikan skor penilaian global. Dengan dosis 75 U, terjadi perbaikan kekuatan mengenggam yang bermakna. Tidak ada perbedaan dalam kejadian tidak diinginkan antar grup.
Hesse ³⁴ (1998)	24	7,45 bulan	BB, Brachialis, FCR, FCU, FDP, FDS	1.000 U Dysport®+ES, 1.000 U Dysport®, plasebo+ES	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ada perbedaan skor Ashworth dan posisi alat gerak yang bermakna antar grup.
Bakheit ³⁵ (2000)	83	Tidak ada keterangan	BB, FCU, FCR, FDP, FDS	500 U Dysport® 1.000 U Dysport® 1.500 U Dysport®	<ul style="list-style-type: none"> Berkurangnya skor Ashworth yang bermakna dan perbaikan ROM dalam grup terapi aktif. Perbaikan yang bermakna dalam parameter fungsional.
Smith ³⁶ (2000)	21 (2 pasien dengan trauma kepala)	36 bulan	Otot fleksor (nama tidak disebutkan)	500 U Dysport® 1.000 U Dysport® 1.500 U Dysport®	<ul style="list-style-type: none"> Berkurangnya spastisitas di pergelangan tangan dan jari secara bermakna sehubungan dengan luasnya rentang gerak pasif pergelangan tangan Kekuatan BTXA bergantung dosis. Tidak ada perubahan pada disabilitas alat gerak atas.
Bhakta ³⁷ (2000)	40	3,1 tahun	BB, Brakioradialis, FDS, FDP, FCU	1.000 U Dysport®	<ul style="list-style-type: none"> Tonus otot flexor siku tangan dan jari berkurang bermakna, perbaikan rentang gerak pergelangan tangan, berkurangnya beban dan disabilitas pasien.
Bakheit ³⁸ (2001)	59	Tidak ada keterangan	BB, FDS, FDP FCR, FCU	1.000 U Dysport®	<ul style="list-style-type: none"> Berkurangnya skor Ashworth secara bermakna, rentang gerak pasif siku bertambah secara bermakna pada minggu ke-16, tidak ada perbaikan fungsional yang bermakna
Brashear ²⁹ (2002)	126	4,75 tahun	FCR, FCU, FDP, FDS pada semua subjek; Ditambah injeksi tambahan di FPL pada 10 pasien dan 64 di otot ibu jari	200-240 U Botox®	<ul style="list-style-type: none"> Berkurangnya skor Ashworth secara bermakna dan perbaikan dalam skala penilaian disabilitas 4 poin (higien, berpakaian, posisi alat gerak, nyeri). Tidak ada perbedaan kejadian yang tidak diinginkan yang bermakna.
Brashear ³⁹ (2004)	15	NA	BB, FCU, FCR, FDS, FDP	10.000 U BTX-B (MyoBloc®)	<ul style="list-style-type: none"> BTX-B tidak mengurangi tonus otot fleksor di siku, pergelangan atau jari selama periode 16 minggu. Sering ditemukan mulut kering.
Childers ⁴⁰ (2004)	91	25,8 bulan	BB, FCU, FCR, FDS, FDP	90 U Botox® 180 U Botox® 360 U Botox®	<ul style="list-style-type: none"> Respon berkurangnya tonus otot bergantung dosis, namun penilaian fungsi global dan nyeri tidak bergantung dosis.
Suputtitad ⁴¹ (2005)	50	8,4 bulan	BB, FCU, FCR, FDS, FDP	350 U Dysport® 500 U Dysport® 1.000 U Dysport®	<ul style="list-style-type: none"> Dari tiga dosis, semuanya mengurangi tonus otot secara bermakna dan dosis optimal yang disarankan untuk terapi pasien dengan gerakan volunter residual adalah 500 U

Keterangan : BB, biceps brachii; FCU, flexor carpi ulnaris; FCR, flexor carpi radialis; FDP, flexor digitorum profundus; FDS, flexor digitorum superficialis; FPL, flexor pollicis longus;

Tabel 4. Uji Klinis *Randomized-Controlled* Botulinum Toksin untuk Penatalaksanaan Spastisitas Otot Kaki pada Pasien Pasca-stroke

Studi (tahun)	Jumlah pasien	Durasi stroke (mean)	Otot yang diinjeksi	Grup terapi	Hasil
Burbaud ⁴² (1996)	23	23,5 bulan	Triceps surae, soleus, TP, FDL	1000 U Dysport® Plasebo	<ul style="list-style-type: none"> Dengan BTX, terjadi perbaikan skor Ashworth, penilaian pasien, dorsofleksi aktif. BTX kurang efektif pada pasien dengan durasi spastisitas yang lebih panjang.
Reiter ⁴³ (1998)	18	23,6 bulan	GM, GL, TP, FHL, diinjeksi berdasarkan postur alat gerak dan aktivitas EMG pada grup pertama	190-320 U 100 U Hanya di TP ditambah ankle tapping selama 3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> Ratarata skor Ashworth berkurang 1 point tiap grup namun efek lebih singkat pada grup kedua. Perubahan rentang gerak yang bermakna pada tiap grup. Perbaikan pada kecepatan melangkah dan lebar langkah pada setiap grup
Kirazli ⁴⁴ (1998)	20	(<12 bulan)	Soleus, TP GL, GM	400 U Botox® ke otot sasaran 3 ml 5% fenol untuk menghambat nervus tibial	<ul style="list-style-type: none"> Dengan 400 U Skor Ashworth berkurang bermakna pada kedua grup. Tonus otot berkurang bermakna lebih baik pada minggu ke-2 dan -4, namun tidak pada minggu ke-8 dan -12.
Johnson ⁴⁵ (2004)	21	(<12 bulan)	GM, GL, TP	800 U Dysport® Dikombinasikan dengan FES Hanya latihan	<ul style="list-style-type: none"> Perbaikan yang bermakna pada kecepatan berjalan dan perbaikan fungsional pada grup terapi.
Bayram ⁴⁶ (2006)	12	36,6 bulan	GM, GL, TP, soleus	100 U Botox® to TP dengan ES singkat 400 U Botox® ke semua otot sasaran	<ul style="list-style-type: none"> Perbaikan dalam skor Ashworth. Rentang gerak, klonus, skor penilaian global dan waktu jalan menempuh 10 meter pada kedua grup. Tidak ada perbedaan bermakna antar grup. Efek berlangsung lebih singkat pada grup pertama.

Keterangan : GM, gastrocnemius medialis; GL, gastrocnemius lateralis; TP, tibialis posterior; FHL, flexor hallucis longus; FDL, flexor digitorum longus; ES, Electrical stimulation; FES, functional electrical stimulation;

Profil Keamanan

Botulinum toksin A menjadi sorotan pada meta-analisis data keamanan berskala besar.⁴⁷ Analisis gabungan sembilan studi acak ganda *placebo-controlled* pada pasien dengan spastisitas alat gerak juga telah dilaporkan.⁴⁸ Botulinum toksin A mempunyai profil keamanan yang baik.

Efek samping lokal dapat oleh kerja toksin botulinum yang berlebihan pada otot sasaran atau otot di sekitarnya.⁴⁹ Difusi toksin tersebut ke daerah sekitar dapat mengakibatkan hambatan transmisi pada ujung-ujung saraf di sekitar otot sasaran.⁵⁰ Efek samping sistemik pada organ atau otot distal berupa mulut kering, pandangan kabur, berkurangnya kontrol defekasi dan urinasi, kelemahan umum, disfagia dan disarthria.⁵¹ Efek samping, *flu-like syndrome*, *fatigue*, reaksi kulit lokal dan nyeri di tempat injeksi, berhubungan dengan mekanisme kerja atau teknik injeksi, biasanya dapat diatasi dengan mengurangi dosis.¹⁰



Resistensi yang diperantarai oleh antibodi terhadap botulinum toksin A ditandai oleh berkurangnya respon relaksasi atau atrofi pada otot lokasi injeksi; diperkirakan terjadi pada 3-10% kasus.^{16,50} Dosis seminimal mungkin yang menghasilkan efek klinis bermakna serta frekuensi injeksi yang tidak terlalu sering akan mengurangi kecenderungan terbentuknya antibodi terhadap botulinum toksin A.⁵²

Efisiensi Biaya Terapi

Studi A.Ward dkk. pada spastisitas fokal (*flexed wrist clenched hand spasticity*) menunjukkan terapi oral hanya sukses pada 35% pasien; kesuksesan terapi botulinum toksin A sebagai lini pertama terapi 73% dan pada kelompok botulinum toksin sebagai terapi lini kedua adalah 68%.⁵³

Tabel 5. Tingkat keberhasilan rata-rata untuk terapi spastisitas post-stroke fokal (*flexed wrist clenched hand spasticity*)

Terapi	Tingkat keberhasilan (%)			
	Mean	Min	Max	95% CI*
Oral therapy	35	10	80	24-46
BTX-A as first-line therapy	73	55	85	68-78
BTX-A as second-line therapy	68	40	85	60-76

*95% confidence interval. BTX-A = botulinum toxin type-A.

Terapi botulinum toksin A juga lebih efektif dari segi biaya dibanding terapi oral. Pada studi ini juga disebutkan bahwa “biaya untuk terapi yang sukses” pada kelompok botulinum toksin tipe A sebagai terapi lini pertama adalah £942, pada kelompok terapi botulinum toksin A sebagai lini kedua adalah £1387 dan pada kelompok terapi oral adalah £1697.⁵³

RINGKASAN

Terapi spastisitas otot pada sindrom *upper motor neuron* (*stroke, cerebral palsy*, trauma otak atau cedera medula spinalis, penyakit neurodegeneratif seperti sklerosis multipel, atau ensefalopati hipoksia) masih menjadi tantangan bagi para klinisi. Botulinum toksin merupakan terapi pilihan untuk spastisitas otot fokal dan multifokal pada sindrom UMN dengan menyuntikkannya ke otot sasaran yang spastik. Studi A.Ward dkk. pada spastisitas fokal (*flexed wrist clenched hand spasticity*) menunjukkan bahwa tingkat keberhasilan terapi botulinum toksin A sebagai lini pertama lebih tinggi dari terapi oral (terapi Botulinum toxin sebagai lini pertama 73% , Botulinum toksin sebagai terapi lini kedua 68%, sedangkan pada pasien yang mendapat terapi oral hanya 35%). Terapi botulinum toksin A juga lebih efektif dari segi biaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Mayer NH, Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:855-83.
- Peltonen M, Stegmayr B, Asplund K. Time trends in long term survival after stroke. *Stroke* 1998; 29:1358f1-365.
- Sheean G. Neurophysiology of spasticity. In: Barnes MP, Johnson GR, eds. *Upper Motor Neuron Syndrome and Spasticity*. Cambridge University Press, 2001: 12f78.
- American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics. 2009 update. American Heart Association (www.strokesaha.org)
- Yayasan Stroke Indonesia. Tahun 2020, penderita stroke meningkat. 2 kail. www.yastroki.co.id
- Kelompok Studi Serebrovaskular & Neurogeriatri Perdoski. *Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia*. Jakarta, 1999.
- Lamsudin R. *Algoritma Stroke Gajah Mada (Tesis Doktor)*. Yogyakarta; UGM. 1997
- Mayer NH. Clinico-physiologic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve* 1997;20:51-513.
- Gracies JM. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment for spastic hypertonia. *Phys Med Rehab Clin N Am*. 2001;12:747-68.
- Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003;3:773-85.
- Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2008;115:607-16.
- Bin MF. Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Muscle Nerve* 1997;20:5208-520
- Ozakar S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res*. 2007;5:132-8.
- Ward AB (2002) A summary of spasticity management: a treatment algorithm. *Eur J Neurol* (9 Suppl 1): 48f52
- Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol*. 2001;16:16-23.
- Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity part II: general and regional treatments. *Muscle Nerve*. 1997;20:592-5120.
- Nance PW, Young RR. Antispasticity medications. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999;10:337-55.
- Sakunani I.E. Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-9.
- Esquenazi A. Falls and fractures in older post-stroke patients with spasticity: consequences and drug treatment considerations. *Clin Geriatr*. 2004;12:27-35.
- Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson D. Traditional pharmacological treatments for spasticity part I: local treatments. *Muscle Nerve* 1997;20:561-591.
- Bin MF. Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve*. 1997;20:5146-568.
- Bell KR, Williams F. Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003;14:821-35.
- Brashear A, Gordon MF, Elovic E et al for the BOTTOX Post-Stroke Spasticity Study Group. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002;347:395-400.
- Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Ambrosius WT. Treatment with botulinum toxin type B for upper-limb spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:103-7.
- Gordon MF, Brashear A, Elovic E, et al. A multicenter, open-label study of the safety and efficacy of repeated botulinum toxin type A doses in poststroke, focal, upper limb spasticity [abstract]. *Neurology*. 2002;58:A221.
- Bin MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.
- Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology* 2008;70:1691-8.
- Moore P, ed. *Handbook of botulinum toxin*. Oxford: Blackwell Science, 1995.
- Brashear A, Gordon MF, Elovic E, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med*. 2002;347:395-400.
- Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm*. 2008;115:617-23.
- Poldoski FS. The emerging role of therapeutic botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *J Pediatr*. 2004;145:533-55.
- URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Botulinum+toxin+type+A+for+Spasticity>
- Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46:1306-10.
- Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil*. 1998;12:381-8.
- Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000;31:2402-6.
- Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil*. 2000;14:5-13.
- Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Barrford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:217-21.
- Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:559-65.
- Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:705-9.
- Chidakis MK, Brashear A, Jozefczyk P, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1063-9.
- Suputtitad A, Suwanwadee NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005;27:176-84.
- Burbaud P, Wart L, Dubos JL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:265-9.
- Reiter F, Denni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provincial L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:532-5.
- Kirazi Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinum toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998;77:510-5.
- Johnson CA, Burridge JH, Stike PW, Wood DE, Swain D. The effect of combined use of botulinum toxin type A and functional electric stimulation in the treatment of spastic drop foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:902-9.
- Bayram S, Sivrioglu K, Karli N, Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85:75-81.
- Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:981-90.
- Turkel C, Bowen B, Liu J, Bin M. A pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of poststroke spasticity [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:e8.
- Klein AW. Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clin Dermatol*. 2004;22:66-75.
- Simpson DM, Bilzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1691-8.
- Borokh GE, Joseph M, Fay L, Cozzolino D, Ferrante RU. Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck*. 1990;12:392-8.
- Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003;60:1186-8.
- Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of Botulinum Toxin type A in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med*. 2005; 37:
- Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit/risk assessment. *Drug Saf* 2006;29:31f48