

# **Stellungnahme der ad hoc- Kommission der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie zum off-label - use von Botulinum-Toxin Präparaten in der Behandlung der Spasmodischen Dysphonie**

Mitglieder der ad hoc Kommission: M. Ptok<sup>1</sup>, R. Schönweiler<sup>2</sup>, T. Nawka<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Phoniatrie und Pädaudiologie (OE 6510)

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde (OE6500)  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
D-30625 Hannover

<sup>2</sup>Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie (in der HNO-Klinik), Universitätsklinikum, Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, (Leiter: Prof. Dr. R. Schönweiler)

<sup>3</sup>Universität Greifswald, Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie, Walther-Rathenau-Str. 43-45, 17487 Greifswald

## **Einleitung**

Zur Therapie der spasmodischen Dysphonie wird in deutschsprachigen Lehrbüchern der Phoniatrie und Pädaudiologie die minimalinvasive chemochirurgische Nervenblockade der Kehlkopfes empfohlen<sup>1 2 3 4</sup>.

Bei Botulinum-Toxin Präparaten handelt es sich um Neurotoxine, die eine hohe paralytische Potenz haben. Acht serologisch unterscheidbare Toxine sind bekannt: A, B, C1, C2, D, E, F und G. Im klinischen Einsatz ist bisher Botulinum-Toxin A und in Einzelfällen Botulinum-Toxin B.

In den Muskel injiziert verursacht Botulinum-Toxin eine schlaffe Parese. Es wird spezifisch und irreversibel an die cholinergen Nervenendigungen gebunden und in die Zelle durch Endozytose aufgenommen. Es zerstört die Proteine SNAP-25, VAMP und Syntaxin, blockiert dadurch die Fusion der Acetylcholinvesikel mit der Zellmembran und verhindert die Acetylcholinfreisetzung an den freien cholinergen Nervenendigungen.

Als Indikationen für den Einsatz von Botulinum-Toxin sind Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien, Idiopathische rotatorische zervikale Dystonie (torticollis spasmodicus), fokaler Spastizität der Füße (infantile Zerebralparese) und der Hände (Schlaganfall) benannt<sup>5</sup>.

Die spasmodische Dysphonie ist unter den Indikationen nicht aufgeführt, also schließt der Zulassungsstatus von Botulinum-Toxin ihre Behandlung nicht ein. Verwendet man Botulinum-Toxin bei der spasmodischen Dysphonie, liegt ein sogenannter off-label-use vor.

Somit stellt sich die Frage, auch der Anspruch der GKV-Versicherten auf Versorgung mit BT-Präparaten zu Lasten der GKV entfällt.

## **Aktuelle Rechtsprechung**

Am 19.03.02 hat der 1. Senat des Bundessozialgerichts in einem Urteil zur Verordnung von Immunglobulin bei Multipler Sklerose eine grundsätzliche und sicherlich richtungsweisende Entscheidung zum sogenannten off-label-use getroffen (B 1 KR 37/00 - R). Dieses Urteil kann analog für die Behandlung mit Botulinumtoxin gesehen werden.

Eine Leistungspflicht der Krankenkasse bei off-label-use besteht jedoch nicht, weil für ein neues Anwendungsgebiet

weder die Wirksamkeit noch etwaige Risiken nach dem Arzneimittelgesetz geprüft worden sind. Darauf wies das BSG hin. Die Zulassungsvorschriften verlören zu einem erheblichen Teil ihre Bedeutung, wenn in der GKV eine Erweiterung der Anwendungsgebiete eines Fertigarzneimittels ohne Zulassung im Verfahren nach § 135 Abs. i SGB V erreicht werden könne.

Andererseits existiert im medizinischen Alltag eine offenkundige Notwendigkeit, Arzneimittel auch zulassungsüberschreitend einzusetzen. Das Arzneimittelrecht enthält für solche Fälle kein generelles Anwendungsverbot für Fertigarzneimittel außerhalb des durch die Zulassung festgelegten Anwendungsgebietes.

Diese bestehenden Defizite im Arzneimittelrecht dürfen nicht dazu führen, dass unverzichtbare und erwiesenermaßen wirksame Therapien dem Patienten vorenthalten werden - daher soll eine Leistungspflicht der Kassen beim off-label-use ausnahmsweise unter sehr engen Voraussetzungen ausnahmsweise in Betracht kommen:

- Es handelt sich um eine schwerwiegende, d.h. lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung, bei der
- eine andere Therapie nicht verfügbar ist, und
- auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen ist.

Letzteres ist erfüllt wenn,

- die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und
- die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und
- eine klinisch relevante Wirksamkeit bzw. einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen

oder

- außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

Sollten die o. g. Voraussetzungen vorliegen, liegt die Verordnung eines Arzneimittels nach § 15 Abs. 1 Bundesmantelvertrag Ärzte/Ersatzkassen allein in der Verantwortung des Vertragsarztes.

# **Die Anwendung von Botulinum-Toxin bei Patienten mit SD in der GKV unter Berücksichtigung des Urteils des BSG**

## ***Anspruch des Patienten auf eine Behandlung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse***

Nach §§ 2, 70, 72 SGB V hat der Versicherte in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) einen Anspruch auf eine Behandlung nach dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Aktueller medizinischer Erkenntnisstand und der Zulassungsstatus eines Arzneimittels müssen allerdings nicht zwangsläufig übereinstimmen (vgl. z.B. OLG Köln PharmaR 1991, 18 -Aciclovir). In der Vergangenheit sind - weitgehend unbeanstandet - in der alltäglichen Versorgung Arzneimittel standardgemäß außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt worden (Folinsäure als Modulator der zytostatischen Therapie; anti-retrovirale AIDS-Therapie, bei der die deutsche bzw. europäische Zulassung der dafür erforderlichen Arzneimittel erst einige Zeit nach der Zulassung in den USA erfolgte, sodass die deutschen Patienten während dieser nicht unbeträchtlichen Zeiträume über § 73 Abs. 3 AMG mit amerikanischer Ware versorgt wurden).

## **Anspruch der GKV-Versicherten auf Versorgung mit Arzneimitteln**

Aus §§ 2 Abs. 1 Satz 3, 70 Abs. 1 Satz 1, 72 Abs. 2 Satz 1 SGB V und den Nrn. 3, 8 der Arzneimittel-Richtlinie folgt, dass die ärztliche Behandlung nach den Regeln der ärztlichen Kunst auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu erfolgen hat, der medizinische Fortschritt zu berücksichtigen ist und durch geeignete Maßnahmen auf eine humane Krankenbehandlung hinzuwirken ist <sup>6</sup>.

Aus diesen Vorschriften lässt sich keine Bindung des Arztes an den Stand der arzneimittelrechtlichen Zulassung herleiten. Zwar heißt es in der Amtlichen Begründung zu § 2 SGB V:

Der „allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse“ schließt Leistungen aus, die mit wissenschaftlich nicht anerkannten Methoden erbracht werden. Neue Verfahren, die nicht ausreichend erprobt sind, oder Außenseitermethoden (paramedizinische Verfahren), die zwar bekannt sind, sich aber nicht bewährt haben, lösen keine Leistungspflicht der Kasse aus.

Daraus mag sich zwar ableiten lassen, dass Therapieverfahren „ausreichend erprobt“ sein müssen, keineswegs ergibt sich

daraus aber, dass Arzneimittel nur im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Indikation eingesetzt werden können. Soweit Arzneimittel standardgemäß zulassungsüberschreitend eingesetzt werden, handelt es sich gerade nicht mehr um eine „Erprobung“, sondern um die ärztliche Routinetherapie. Zudem verdeutlicht § 76 Abs. 4 SGB V, dass der Vertragsarzt unbeschadet der sozialversicherungsrechtlichen Einbettung des Behandlungsverhältnisses zur Sorgfalt nach den Vorschriften des bürgerlichen Vertragsrechtes verpflichtet ist. Es gibt daher keinen eigenen kassenarztrechtlichen (Sub)Standard, der ohne ausdrückliche Regelung den „Standard“ des SGB V vom allgemein anerkannten medizinischen Standard des Haftungsrechtes abkoppelt. Nur so wird auch dem Umstand Rechnung getragen, dass der Vertragsarzt keinen Beruf sui generis ausübt, sondern Arzt i. S. d. Bundesärzteordnung bleibt, dessen Tätigkeit durch die Vertragsarztzulassung lediglich um die Erfüllung einer besonderen öffentlich-rechtlichen Aufgabe angereichert ist (vgl. BSG MedR 1988, 155, 157). Es gilt daher auch für den Vertragsarzt das Primat des Heilauftrages, nach dem der Kranke unter Anwendung der medizinischen Wissenschaft geheilt werden soll (Salus aegroti suprema lex: vgl. Deutsch, Medizinrecht, 3. Auflage, Rd-Nr. 9). Im Vordergrund des ärztlichen Berufsbildes steht daher das von der Heilungsabsicht des Arztes getragene Handeln und nicht der formale Zulassungsstatus eines Arzneimittels<sup>6</sup>.

Konsequenterweise hatte das BSG in der Vergangenheit gemeint, dass Arzneimittel auch außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches zu Lasten der GKV verordnet werden können, soweit dies nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse gerechtfertigt ist (vgl. BSG, U. v. 05.07.1995, i RK 6/95 - Remedacen; BSG, U. v. 20.03.1996, 6 RKa 62/94 - Methadon). Von dieser Rechtsprechung, die in Einklang mit der gesetzlichen Forderung stand, dass alle Leistungen dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen müssen, ist der 1. Senat des BSG nunmehr (s.o.) abgerückt.

## **Konsequenzen für die Botulinum-Toxin Behandlung von Patienten mit spasmodischer Dysphonie in der GKV**

Vor dem Hintergrund des o.g. BSG-Urteils vom 19.3.2002 werden die darin aufgestellten Bedingungen aufgrund der aktuellen Literatur, der Bewertung der Lehrbuchmeinung sowie der klinischen Erfahrung im Folgenden abgehandelt.

### **1. Handelt es sich bei der SD um eine schwerwiegende, d.h. lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung?**

Es handelt sich bei der SD schwerwiegende Erkrankung. Zwar ist die SD keine unmittelbar lebensbedrohliche (es ist kaum davon auszugehen, dass jedes theoretische Todesfallrisiko genügen

soll), wohl aber eine die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung. Diese Bewertung stützt sich insbesondere auf die Untersuchungen von Kollegen der Columbia Universität, New York, NY<sup>7 8 9 10</sup>. Im dortigen klinischen Forschungszentrum für Dystonie sind bis 1998 über 900 Patienten mit SD behandelt worden. Ihre Beschwerden wurden im Vollbild der Erkrankung durchschnittlich mit 52% der als normal angesehenen Stimmfunktion eingeschätzt.

## **2. Ist es richtig, dass keine andere Therapie verfügbar ist?**

Soweit das BSG als zweite Voraussetzung fordert, dass kumulativ keine andere Therapie verfügbar sein darf, stellt sich die Frage, ob dies abstrakt oder konkret zu verstehen ist. Abstrakt besteht jedenfalls immer dann eine andere Alternative, wenn irgendein anderes Arzneimittel eine arzneimittelrechtliche Zulassung erhalten hat, die die bei dem Patienten konkret vorliegende Indikation abdeckt. Im Übrigen ist unter dieser Ausnahmevoraussetzung des BSG auch die Konstellation schwer zu fassen, dass der Off-label-use „nur“ deutlich effektiver oder nebenwirkungsärmer als die zugelassene Therapie ist. Auch in diesem Falle kann die Beibehaltung der zugelassenen älteren Therapie an eine Körperverletzung grenzen (vgl. z. B. Dosisreduktion bei Neutropenie: Rodriguez M. and P. G. Rose, Gynecologic Oncology 2001; 83, 257). Soll daher der Forderung des BSG Geltung verschafft werden, dass keinem Patienten erwiesenermaßen wirksame Therapien vorenthalten bleiben dürfen, so muss daher die Frage, ob eine andere Alternative verfügbar ist, konkret für den Erkrankungszustand des Patienten, seiner Vorbehandlung und der vorliegenden medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der in Betracht kommenden Behandlungsalternativen entschieden werden. Kommt man danach zum Ergebnis, dass die zugelassene Therapie bereits ausgeschöpft ist oder sinnvollerweise nicht (mehr) eingesetzt werden kann oder aber gemessen an den (nicht zugelassenen) Behandlungsalternativen unangemessene Nebenwirkungen zur Folge haben würde, so liegt keine andere Alternative vor<sup>6</sup>. Für die Therapie der SD stehen prinzipiell folgende andere Therapien zu Verfügung:

- a) Stimmtherapie im Sinne einer Übungsbehandlung
- b) Durchtrennung des N. recurrens
- c) Thyreoplastik Typ II zur Lateralisation der Stimmlippen

Ein Therapieeffekt einer Stimmtherapie im Sinne einer Übungsbehandlung konnte in verschiedenen Studien nicht nachgewiesen werden.

Die Durchtrennung des N. recurrens<sup>11</sup> hat sich wegen der Nebenwirkungen und des unsicheren Therapieeffekts nicht durchsetzen können. Der Langzeiterfolg lag bei etwa 36%<sup>12</sup>. Die weitere Therapie wurde in den meisten Fällen dann mit Botulinum-Toxin fortgesetzt.

Die Thyreoplastik Typ II zur Behandlung der spasmodischen Dysphonie wurde 1998 erstmals vorgestellt<sup>13</sup>. Erfahrungen liegen bisher bei sechs Patienten vor. Bei fünf von ihnen war die Operation erfolgreich<sup>14</sup>. Mit dieser kleinen Zahl wird eine Alternative in Aussicht gestellt. Sie kann aber bisher nicht als gleichwertig angesehen werden. Somit steht keine andere gesicherte Therapieform bei der SD zur Verfügung.

### **3. Besteht die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg bei der Verwendung von BT-Präparaten?**

- Ist die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt und sind die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht und belegen eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinischen relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken? Das BSG fordert kumulativ, dass aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht bestehen müsse, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen sei. Soweit das BSG „veröffentlichte“ Erkenntnisse fordert, ist dies nicht zu beanstanden, da ein medizinischer Standard nachprüfbar sein muss und eine entsprechende Nachvollziehbarkeit zwangsläufig erst gegeben ist, wenn die Studie veröffentlicht oder zumindest allgemein zugänglich ist.

Soweit für den Wirksamkeitsnachweis auch außerhalb des Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse genügen, muss ferner ein „Konsens“ der Fachkreise über den voraussichtlichen Nutzen hinzutreten. „Konsens“ kann im Sinne von „Einstimmigkeit“ verstanden werden. Jedoch ist sowohl für die medizinische als auch für die juristische Wissenschaft der ständige Meinungsstreit prägend. In einer älteren Entscheidung hat das BSG daher für den „medizinischen Standard“ nicht verlangt, dass eine Behandlungsmethode ohne Widerspruch geblieben ist, wenn sie nur von der herrschenden Lehre des medizinischen Faches als vertretbar akzeptiert wird (vgl. BSGE 70, 24, 28). Versteht man daher „Konsens“ im Sinne von „Anerkennung durch die herrschende Lehre des medizinischen Fachgebietes“, so genügt eine deutliche Mehrheitsentscheidung. Es wird angenommen, dass das BSG den „Konsens“ tatsächlich in diesem Sinne verstanden wissen will.

Konkret bedeutet dies für die BT-Therapie bei SD: Ob ein Antrag auf Erweiterung der Zulassung gestellt wurde, ist nicht bekannt.

- Sind außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und aufgrund derer in den einschlägigen Fachkreisen

Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht?

Es sind außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen. In der größten hierzu veröffentlichten Studie von mehr als 900 Patienten besserte sich die Stimme von 52% in der Ausgangslage auf 90% nach Behandlung mit Botulinum-Toxin. Die therapeutische Wirkung hielt durchschnittlich 15 Wochen an<sup>15</sup>. Bei der Beurteilung eines Therapieverlaufes von Patienten mit spasmodischer Dysphonie mit dem Voice Handicap Index wurde eine Besserung von 68 auf 22 demonstriert<sup>16</sup>. Das entspricht einer Änderung der Stimmstörung von hochgradig auf geringgradig.

Mit den Items der stimmbezogenen Lebensqualität (V-RQOL) ließ sich eine Besserung der Lebensqualität bei spasmodischer Dysphonie durch Therapie mit Botulinum-Toxin von 29% auf 86% erzielen<sup>17</sup>.

Die letale Toxizität setzt bei Erwachsenen (70 kg) bei einer Dosis von ca. 2800 U (Einheiten, die durch die LD50 an Swiss-Webster Mäusen definiert werden) ein. Gegeben werden bei der spasmodischen Dysphonie weniger als 10 U. Als Nebenwirkungen sind einige bekannt, die vor allem mit hoher Dosierung, jenseits der therapeutischen Dosis bei SD auftreten. Atrophie durch Denervierung wiederholt behandelter Muskeln. Zwei Fälle von generalisiertem Botulismus-Syndrom sind publiziert worden. Änderungen der kardiovaskulären Reflexe sind gefunden worden. Im Tierversuch wurden Reizleitungsstörungen am Herzen aber nur bei Dosen weit über der letalen Dosis beobachtet. Die Teratogenität ist nicht untersucht worden. Todesfälle sind seit dem Beginn der Behandlung von Menschen vor 23 Jahren nicht aufgetreten. Die Resistenz erworbene gegen Botulinum-Toxin ist bekannt und beruht wahrscheinlich auf der Produktion blockierender Antikörper<sup>18</sup>.

Die Amerikanische Akademie für HNO, Kopf- und Halschirurgie hat 1998 in ihrer Stellungnahme zur Anwendung von Botulinum-Toxin bestätigt, dass Botulinum-Toxin sicher und effektiv ist in der Behandlung der spasmodischen Dysphonie und empfiehlt es als vorrangige Therapie<sup>19</sup>.

In den einschlägigen, den phoniatriisch-pädaudiologischen Fachkreisen ist es Konsens, dass bei einem zu behandelnden SD-Patienten durch die BT-Therapie ein palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann.

Nach Meinung der Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie ist die BT-Therapie bei SD eine unverzichtbare und erwiesenermaßen wirksame Therapie. Sie muss dem betroffenen Patienten angeboten werden. Das entspricht den Vorgaben aus §§ 2 Abs. 1 Satz 3, 7o Abs. 1 Satz



1, 72 Abs. 2 Satz 1 SGB V und den Nrn. 3, 8 der Arzneimittel-Richtlinie.

Solches Handeln folgt den Regeln der ärztlichen Kunst. Die Grundlage ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis.

Es ist somit eine zwingende Konsequenz, dass die BT-Therapie bei SD unter die Leistungspflicht der Kassen fallen muss.

---

<sup>1</sup> Wendler J, Seidner W, Kittel G, Eysholdt U (1996) Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart

<sup>2</sup> Friedrich G, Bigenzahn W, Zorowka P (2000) Phoniatrie und Pädaudiologie, 2. Aufl. Hans Huber, Bern

<sup>3</sup> Böhme G (1997) Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen, 3. Aufl., Bd. 1. Fischer, Stuttgart

<sup>4</sup> Schönweiler R, Ptok M (2000) Phoniatrie und Pädaudiologie, 2. Aufl. Eigenverlag, Hannover

<sup>5</sup> Fachinformation BOTOX®, Dezember 2001, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., Fachinfo-Service, Pf 1255, 88322 Aulendorf

<sup>6</sup> Burghardt C (2002) Off-label-use von Arzneimitteln in der GKV. Forum DKG 17 (Sonderheft):24-26

<sup>7</sup> Brin MF, Blitzer A, Fahn S, Gould W, Lovelace RE. Adductor laryngeal dystonia (spastic dysphonia): Treatment with local injections of botulinum toxin (Botox). Movement disorders 1989;4(4): 287-96.

<sup>8</sup> Blitzer A, Brin MF. Laryngeal dystonia: a series with butulinum toxin therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100: 85-89

<sup>9</sup> Brin MF, Blitzer A, Stewart C. Laryngeal Dystonia (Spasmodic Dysphonia): Observations of 901 Patients and Treatment with Boptulinum Toxin. in: Fahn S, Marsden CD, DeLong M. Dystonia 3: Advances in Neurology, Vol 78. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998.

<sup>10</sup> Gibbs SR, Blitzer A. Botulinum toxin for the treatment of spasmodic dysphonia. In: Otolaryngologic Clinics of North America 2000;33(8): 879-94.

<sup>11</sup> Dedo HH. Recurrent laryngeal nerve section for spaseic dysphonia. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976;85:451-59.

<sup>12</sup> Aronson AE, DeSanto LW. Adductor spastic dysphonia: three years after recurrent nerve section. Laryngoscope 1988;98:193-7.

<sup>13</sup> Isshiki N. Vocal mechanics as the basis for phonosurgery. Laryngoscope 1998;108:1761-6.

<sup>14</sup> Isshiki N, Haji T, Yamamoto Y, Mahieu HF. Thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: further experiences. Laryngoscope 2001;111:615-21.

<sup>15</sup> Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. Laryngoscope 1998; 108: 1435-41.

---

<sup>16</sup> Benninger MS, Gardner G, Grywalski C (2001) Outcomes of botulinum toxin treatment for patients with spasmodic dysphonia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127: 1083-5

<sup>17</sup> Hogikyan ND, Wodchis WP, Spak C, Kileny P (2001) Longitudinal effects of botulinum toxin injections on voice-related quality of life (V-RQOL) for patients with adductory spasmodic dysphonia. J Voice 15: 576-86

<sup>18</sup> Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. Laryngoscope 2001;111:218-226

<sup>19</sup> [http://www.entlink.net/practice/rules/botox\\_treatment.cfm](http://www.entlink.net/practice/rules/botox_treatment.cfm)