

T. Hofer · P.H. Itin  
Abteilung für Dermatologie, Kantonsspital Aarau

# Acne inversa

## Eine Dapson-sensitive Dermatose

### Zusammenfassung

Die Acne inversa geht mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einher. Lokal desinfizierende Maßnahmen, interne Antibiotika und die Inzision abszedierender Entzündungen sind von kurzfristigem Erfolg. Retinoide, Antiandrogene und Röntgenbestrahlung zeigen nur Teilerfolge. Am besten bewährt sich die plastisch-chirurgische Entfernung des gesamten apokrinen Drüsengewebes. Dapson wird in der Dermatologie bei entzündlichen Dermatosen eingesetzt wie Morbus Duhring, Pyoderma gangraenosum u. a. Früher war es Mittel der Wahl für die Acne conglobata. In dieser Arbeit wird nun über dessen erfolgreichen Einsatz bei der Acne inversa berichtet. Fünf Patientinnen im Alter zwischen 23 und 40 Jahren mit einer Acne inversa wurden in die Studie aufgenommen. Alle zeigten innerhalb von 2–4 Wochen ein fast vollständiges Abklingen der Symptomatik. Der Therapieerfolg von Dapson wurde als gut bzw. sehr gut beurteilt. Das sehr gute Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil, speziell die fehlende Teratogenität, lassen Dapson gerade bei der jungen Frau zum Therapeutikum der 1. Wahl werden.

### Schlüsselwörter

Acne inversa · Hidradenitis suppurativa · Dapson

Die Acne inversa, besser bekannt unter ihrer alten Bezeichnung Hidradenitis suppurativa, stellt für die Betroffenen ein oft sehr schmerzhaftes Krankheitsbild dar, das nicht nur eine starke Beeinträchtigung der persönlichen Befindlichkeit bedeutet, sondern auch Einschränkungen im beruflichen Alltag oder aber – je nach Lokalisation – im direkten Kontakt mit Mitmenschen bzw. Partnern zur Folge hat.

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung der Acne inversa von der Acne vulgaris, insbesondere von deren zystischer Form, gelingt in erster Linie aufgrund ihres typischen Befalls vorwiegend intertriginöser Hautareale wie Axillen, Pubes, Brüste, Genitofemoralregion, Glutäen und Pilonidalsinus.

Die Therapie der Acne vulgaris inklusive deren unterschiedlicher Schweregrade ist heute zur allgemeinen Zufriedenheit der Betroffenen möglich. Im Gegensatz dazu ist die Acne inversa mit den pharmakologisch herkömmlichen Therapieoptionen nur unbefriedigend zu beeinflussen. Die Behandlung gestaltet sich vorwiegend antientzündlich, dann wiederum antimikrobiell und nicht zuletzt invasiv chirurgisch. Lokal desinfizierende, antibiotisch wirksame Therapeutika, wie z. B. Fusidinsäure oder Clindamycin [6], können von ihrem Wirkungsansatz her einen positiven Effekt zeigen. In akut entzündlichen Situationen hilft kurzfristig eine systemische Antibiose. Eher enttäuschend ist die Wirkung der Retinoide [21]. Die antiandrogene Therapie mit Cyproteronacetat, 1986 von Mortimer [19] und Sawers [23] propagiert, erfährt in der neueren Literatur keine Bestätigung und

ist natürlich nur bei Frauen einsetzbar. Die dauerhaftesten Resultate zeigt die plastisch-chirurgische Entfernung des gesamten apokrinen Drüsenareals [22]. Dieser je nach Ausdehnung große Eingriff erfordert aber eine stationäre Behandlung. Zudem stößt er bei den Betroffenen nicht auf ungeteilte Akzeptanz. Die chirurgische Intervention ist gerechtfertigt bei fortgeschrittenen, stark vernarbten Krankheitsbildern. Hier besteht zudem eine prophylaktische Bedeutung, kann dadurch doch der potenziellen Karzinomentwicklung vorgebeugt werden [18].

Dapson ist ein in der Dermatologie schon lange bekanntes Therapeutikum für die eher seltene Dermatitis herpetiformis Duhring. Vor der Retinoidära war es das Therapeutikum der Wahl bei der Acne conglobata [24]. Eine rezente Arbeit berichtet über den erfolgreichen Einsatz bei einer Acne fulminans, einhergehend mit Erythema nodosum unter Therapie mit Isotretinoin [25]. Hinweise auf den Einsatz von Dapson in der Behandlung der Acne inversa fehlen in der Fachliteratur. Seine antiphlogistische und zugleich bakterio-statische Wirkung [16] gaben nun Anstoß für dessen Einsatz bei den hier beschriebenen 5 weiblichen Patienten.

### Patienten und Methoden

Fünf Patientinnen im Alter zwischen 23 und 40 Jahren (Durchschnittsalter 33) mit einer Acne inversa (Dauer zwischen 3 und 23 Jahren, Durchschnittsdauer 9,6

Dr. Thomas Hofer  
Winkelriedstrasse 10, 5430 Wettingen, Schweiz

## Acne inversa. New treatment option with dapsone

### Abstract

Acne inversa is a chronic disease with a major impact on the quality of life. Therapeutic options were long restricted to local disinfectants and systemic antibiotics, as well as repeated incision and drainage which produce only short term benefits. Retinoids, antiandrogens and radiation therapy are only partially successful. The best approach appears to be surgical removal of the entire apocrine sweat gland apparatus. Dapsone is used in dermatology to treat inflammatory dermatoses such as dermatitis herpetiformis and pyoderma gangrenosum, and was formerly the treatment of choice for acne conglobata. We report its successful use in acne inversa. Five female patients aged 23–40 years with acne inversa for a mean of 9.6 years were included. All patients showed an almost complete resolution of their symptoms within 2–4 weeks. All patients rated the treatment results with dapsone as good or very good. The treatment was well tolerated and no important side effects occurred. Because of its lack of teratogenicity, dapsone may be the most favorable treatment option in young women with acne inversa.

### Keywords

Acne inversa · Hidradenitis suppurativa · Dapsone

## Farbbildkasuistik

Tabelle 1  
Daten der an der Studie teilnehmenden Patientinnen

	Jahrgang	BMI	Nikotin [packyears]	Hormonelle Antikonzep­tion [Jahre]	Klinik	Vorbehandlung
Patientin 1	45	22	30		Gf, Ax, Ra	Lok, AB, Chir
Patientin 2	74	20		5	Gf	Lok, AB, Chir
Patientin 3	58	22	20		Gf, Ax, Ps	Lok, AB, Chir
Patientin 4	76	20	2	6	Gf, Gl, Ra	Lok, AB
Patientin 5	69	32	14	13	Gf, Ax, Br	Lok, AB

Gf genitofemoral, Ax axillär, Ra retroaurikulär, Ps Pilonidalsinus, Br Brust, Gl gluteal; Lok lokal antiseptisch, AB systemische Antibiose, Chir Exzision/Inzision.

Jahre) wurden in diese Studie aufgenommen. Nähere Details dazu sind Tabelle 1 zu entnehmen. Einzige Ausschlusskriterien waren eine vorliegende oder gerade angestrebte Schwangerschaft sowie eine bekannte Allergie gegenüber Sulfonamiden.

Die Patientinnen wurden zu Beginn der Therapie ausführlich über die möglichen Nebenwirkungen, speziell die Folgen und Symptome einer übermäßigen Methämoglobinbildung und/oder einer Hämolyse informiert. Das Labormonitoring umfasste die einmalige Bestimmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Beginn. Rotes und weißes Blutbild, Leberenzyme, Bilirubin, Serumkreatinin und Methämoglobin wurden als Ausgangswerte bestimmt, nach 2 und 4 Wochen kontrolliert, anschließend alle 3 Monate (Patient 1 nur alle 6 Monate). Die klinischen Kontrolluntersuchungen erfolgten parallel zum Labormonitoring.

Ein im Februar 2000 verschickter Fragebogen sollte Auskunft geben über die subjektive Einschätzung der Beschwerden (leicht, mäßig, schwer, ausgeprägt) und den Erfolg der Dapsone-Therapie (schlecht, mittelmäßig, gut, sehr gut). Die Qualität der verschiedenen therapeutischen Optionen sollte mit einer Note von 1–6 (1 die schlechteste, 6 die beste Wertung) bewertet werden.

Patientin 1 zeigte in 2/94 eine ausgeprägte Seborrhö mit entzündeter Komedonenakne – im Gesicht mehr als am Rücken –, Zysten, Fisteln und entzündete Knoten genitofemoral und axillär. Die genitofemorale Entzündungen bestanden seit 15 Jahren im Sinne von durchschnittlich 2 und mehr, über ca. 14 Tage ausreifenden, dann sich meist spontan

entleerenden Zysten pro Monat (mehrere Abszessinzisionen). Eine Therapie mit Isotretinoin über 6 Monate (0,5 mg/kg Körpergewicht, Status nach Hysterektomie 8/93) bewirkte eine klare Besserung der Seborrhö und der Komedonenakne, zeigte jedoch keine Wirkung bzgl. der inversen Akne. Daher ab 8/94 Wechsel auf Dapsone 100 mg pro Tag. Nach 3 Monaten Übergang auf eine Erhaltungsdosis von alternierend 50 bzw. 25 mg pro Tag.

Patientin 2 zeigte in 3/94 neben einer klassischen Acne papulopustulosa Fisteln, Zysten und Knoten genitofemoral. Hier bestand letztere Symptomatik seit 3 Jahren mit ebenfalls ca. 2 Abszedierungen pro Monat und entsprechender Dauersekretion. Die Therapie mit Isotretinoin (0,5 mg/kg Körpergewicht) wurde nach 3 Monaten wegen eines Auslandsaufenthalts sistiert. In 12/95 Exzision je 1 Zyste aus den Labia majora. Ab 9/96 Behandlung mit Cyproteronacetat 2 mg, Ethinyloestradiol 0,035 mg pro Tag (Diane 35) sowie lokal Mupirocin. Wegen unbefriedigendem Resultat in 5/97 Umstellung auf Dapsone, zu Beginn 50 mg pro Tag. Die jetzige Erhaltungsdosis beträgt 25 mg jeden 2. Tag.

Patientin 3 zeigte in 8/98 eine floride Acne inversa genitofemoral und axillär sowie einen fließenden Pilonidalsinus. Die Symptomatik bestand bereits 23 Jahre mit 2 und mehr Abszedierungen pro Monat, Dauersekretion und in derselben Zeitspanne mehrfach vorgenommenen Inzisionen. Beginn mit Dapsone 50 mg pro Tag. Mit Ausnahme des Pilonidalsinus war die Patientin in der Folge beschwerdefrei. In 4/99 folgte die Operation des „Sakraldermoids“.

Patientin 4 zeigte in 12/96 eine ausgeprägte Acne papulopustulosa neben

entzündeten Zysten retroaurikulär, gluteal und genitofemoral. Die Symptomatik der Acne inversa bestand seit 4 Jahren in immer wiederkehrenden Entzündungen mit Dauersekretion. Die Therapie mit Isotretinoin (0,5 mg/kg Körpergewicht, AC mit Marvelon) und lokal Fusidinsäure wurde nach 6 Monaten wegen fehlender Wirkung intergluteal und genitofemoral abgebrochen. Ab 4/99 Dapson 50 mg pro Tag.

*Patientin 5* zeigte in 1/99 Zysten und Knoten im Bereich der Brüste, Bauchfalte und genitofemoral. Die Symptomatik bestand seit 3 Jahren in mehreren (2–4) simultan und konsekutiv heranreifenden, schlussendlich abszedierenden und sezernierenden Entzündungen pro Monat. Beginn mit Isotretinoin (0,5 mg/kg Körpergewicht) für 9 Monate (AC mit Milvane). Besserung im Bereich der Brüste und Bauchfalte. Keine Wirkung genitofemoral. Daher Dapson 100 mg pro Tag ab 10/99.

## Ergebnisse

Alle 5 Patientinnen zeigten innerhalb von 2–4 Wochen ein fast vollständiges Abklingen der Symptomatik. Es wurden zwar in ungefähr gleicher Häufigkeit wie vor Beginn der Dapson-Therapie kleine Verhärtungen, allerdings von nur 2 Tage Dauer, registriert. Diese bereiteten jedoch keine Schmerzen. Die Sekretion si-stierte vollständig. Unbeabsichtigte oder auch beabsichtigte Therapieunterbrechungen hatten ein Aufflammen der Symptomatik innerhalb von 7–10 Tagen zur Folge. Diese rasche Therapieabhängigkeit ermöglichte somit das Festlegen der gerade noch wirksamen Minimaldosis von Dapson. Die Methämoglobinbildung bewegte sich vom Normbereich bis zum einmaligen Maximalwert von 6,8% (Patientin 4). Patientin 2 zeigte als Einzige gelegentlich erhöhte Bilirubinwerte bis 42 nmol/l (Norm bis 17), einhergehend mit leicht ikterischen Skleren. Ein Abfall des Hämoglobins oder eine Leukopenie konnte nie festgestellt werden. Auch ein Anstieg der Transaminasen wurde nicht beobachtet. Unangenehme subjektive Nebenwirkungen wurden keine festgestellt. Patientin 5 bemerkte hingegen als positiven Effekt eine Normalisierung ihrer üblicherweise ausgeprägten Hyper- und Dysmenorrhö.

Die Beschwerden der unbehandelten Acne inversa wurden 1-mal als mäßig

(Patientin 3), 3-mal als schwer (Patientin 1, 2 und 5) und 1-mal als ausgeprägt (Patientin 4) empfunden. Neben Schmerzen wurden explizit Einschränkungen bei sportlicher Betätigung, bei der Wahl der Kleidung und im Sexualverhalten angegeben (4 von 5 Patientinnen).

Während lokale Therapiemaßnahmen, in akut entzündlichen Stadien evtl. ergänzt durch die Einnahme systemischer Antibiotika, durchweg ungenügende Noten zwischen 1 und 3 erhielten, wurde die tägliche prophylaktische Einnahme eines Medikamentes 2-mal mit einer 6 (Patientin 1 und 2), 2-mal mit einer 5 (Patientin 3 und 4) und 1-mal mit einer 4 (Patientin 5) benotet. Umschriebene chirurgische Interventionen wurden mit der Note 1–3 durchwegs als ungenügend taxiert (Patientin 1, 2, 4 und 5). Lediglich die Operation des Sakraldermoides erhielt die Note 5 (Patientin 3).

Der Therapieerfolg von Dapson wurde als gut (Patientin 3 und 5) bzw. sehr gut (Patientin 1, 2 und 4) beurteilt.

## Diskussion

Die Acne inversa ist eine Krankheit, die mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht.

Hinsichtlich der Epidemiologie bestehen nur spärliche Angaben. Jemec [12, 13] berichtet von einer 1-Jahres-Prävalenz von 1% in einem STD-Ambulatorium. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, wobei v. a. der genitofemorale Befall, der bei der Frau signifikant häufiger vorliegt, zu diesem Resultat beiträgt.

Histopathologische Studien haben gezeigt, dass, entgegen dem missverständlichen Namen Hidradenitis, die Pathologie sich vorwiegend in apokrinen Talgdrüsen sowie Terminalhaarfollikeln abspielt und erst sekundär auch Schweißdrüsen in den Krankheitsprozess mit einbezieht [10]. Pathogenetisch bedeutsam ist als 1. Schritt eine follikuläre Okklusion durch Keratin [1], der eine spongiforme, ebenfalls okkludierende Infundibulofollikulitis folgt [4]. Nicht ganz klar ist, welche Rolle die in akuten Krankheitsphasen nachweisbaren Bakterien spielen. Sowohl *Staphylococcus aureus* [14] als auch *Streptococcus milleri* [9] wird jeweils eine partielle und temporäre pathogenetische Bedeutung zugeschrieben. Clemmensen [6] berichtet denn auch von einer positiven Wir-

kung topisch applizierbarer Antibiotika, speziell des Clindamycins.

Die Talgproduktion ist bei der Acne inversa nicht erhöht [15], und so fehlt ein wesentlicher Wirkungsansatz der Retinoide, was deren enttäuschenden Therapieerfolg wenigstens teilweise zu klären vermag [8, 21].

Mortimer [20] vermutet eine androgenetische Basis als Ursache der Hidradenitis. Entsprechend empfehlen Mortimer [19] und Sawers [23] die antiandrogene Therapie mit Cyproteronacetat. Jemec [11] und Barth [2] finden hingegen keine Hinweise auf eine vermehrte kutane Virilisierung bzw. eine allgemeine Hyperandrogenisierung.

Bassukas [3] hält fest, dass bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa die Prävalenz von Rauchern erhöht sei. Die pathogenetischen Mechanismen, die dieser epidemiologischen Beobachtung zugrunde liegen, sind noch nicht geklärt.

Die hier vorgestellten 5 weiblichen Patienten zeigen klinisch keine Zeichen einer hormonellen Dysfunktion: Im Speziellen fehlen Hirsutismus, lediglich 1 Patientin zeigt einen erhöhten BMI von 32, die Kinderlosigkeit ist bei allen gewünscht. Vier von 5 Patientinnen sind mäßige bis starke Raucherinnen. Einmal mehr bestätigt sich, dass Isotretinoin v. a. im genitofemoralem und interglutealen Bereich kaum oder keine Wirkung zeigt. Dasselbe gilt bzgl. der Wirkung von Cyproteronacetat (Patientin 2).

Lokale Therapien werden durchweg als ungenügend taxiert und je nach Art der Therapie auch als unangenehm empfunden. Ob die Einnahme systemischer Antibiotika in akuten Phasen eine bessere Wirkung zeigt als das Abwarten des Spontanverlaufs, wird von den Patientinnen infrage gestellt. Die Inzision eines akuten Abszesses bringt zwar rasche Erleichterung ist aber sehr schmerzhaft, sodass die chirurgische Intervention nicht als Therapieoption akzeptiert wird.

Dapson (Diaminodiphenylsulfon) ist ein Chemotherapeutikum und Antiphlogistikum, das seit Jahrzehnten weltweit in der Leprabekämpfung Verwendung findet. In der Dermatologie sind es die Dermatitis herpetiformis Duhring, das Erythema elevatum et diutinum, das Pyoderma gangraenosum, die Acne conglobata, die leukozytoklastische Vaskulitis, die subkornealen

## Literatur

Pustulosen u. a. [16], die als Indikation für eine Dapson-Therapie gelten. Es ist dabei weniger die chemotherapeutische als vielmehr die antientzündliche Wirkung, im Speziellen die Hemmung der Neutrophilenchemotaxis [5], die für den klinischen Effekt maßgebend ist. Krause [17] informiert über den Einsatz von Dapson bei der granulomatösen Rosazea. In der gleichen Arbeit werden in Anlehnung an Wolverson [26] und Colman [7] die zu beachtenden Vorsichtsmaßnahmen (Kontrollen des roten und weißen Blutbildes, der Methämoglobinämie, der Hämolyse) ausführlich beschrieben. Es werden auch die relative Sicherheit und die fehlende Teratogenität dieses Pharmazeutikums betont, sofern dessen Dosierung adäquat überwacht und das Labormonitoring konsequent durchgeführt wird.

Dapson wurde von allen unseren Patientinnen sehr gut vertragen, und der Therapieeffekt als gut bis sehr gut eingeschätzt. Getrübt wird diese Bilanz lediglich durch die Feststellung, dass das Rezidiv nach Sistieren der Einnahme offenbar unumgänglich ist (Patientin 4 und 5). Dies hat denn auch zur Folge, dass keine der 5 Patientinnen einen Therapieabbruch in Erwägung zieht. Diese Therapieabhängigkeit spiegelt in eindrücklicher Art den Leidensdruck wider, der von der unbehandelten Acne inversa ausgeht.

Die tägliche Einnahme von Dapson wird von allen 5 Patientinnen den anderen bekannten therapeutischen Optionen klar vorgezogen. Das sehr gute Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil, speziell die fehlende Teratogenität, lassen es gerade bei der jungen Frau zum Therapeutikum der 1. Wahl werden. Nicht zuletzt sprechen im Zeitalter knapper werdender finanzieller Ressourcen auch ökonomische Überlegungen für den Einsatz dieses alten Therapeutikums bei der Acne inversa.

1. Attanoos RL, Appleton MAC, Douglas-Jones AG (1995) The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 133:254–258
2. Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ (1996) Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 134:1057–1059
3. Bassukas ID, Hundenker M (1997) Acne inversa (Pyoderma fistulans sinifica) and smoking (letter). *J Am Acad Dermatol* 36:1029
4. Boer J, Weltefreden EF (1996) Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 135:721–725
5. Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MU, Nelson RD (1992) Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 98:135–140
6. Clemmensen OJ (1983) Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 22:325–328
7. Coleman MD (1993) Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 129:507–513
8. Dicken CH, Powell ST, Spear KL (1984) Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 11:500–502
9. Highet AS, Warren RE, Weekes AJ (1988) Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis. *Arch Dermatol* 124:1047–1051
10. Jansen T, Plewig G (1994) Einordnung der Hidradenitis suppurativa. *Hautarzt* 45:652–653
11. Jemec GB (1988) The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 119:345–350
12. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH (1996) The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 35:191–194
13. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH (1996) A case-control study of hidradenitis suppurativa in an STD population. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 76:482–483
14. Jemec GB, Faber M, Gutschik E, Wendelboe P (1996) The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 193:203–206
15. Jemec GB, Gniadecka M (1997) Sebum excretion in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 194:325–328
16. Katz SI (1987) Dapsone. In: Fitzpatrick TP (ed) *Dermatology in general medicine*, 3rd edn. McGraw-Hill Book Company, New York, pp 2570–2574
17. Krause MH, Torricelli R, Kündig T, Trüb RM, Hafner J (1997) Dapson bei granulomatöser Rosazea. *Hautarzt* 48:246–248
18. Mendonca H, Rebelo C, Fernandes A, Lino A, Garcia e Silva L (1991) Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Surg Oncol* 17:830–832
19. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA (1986) A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 115:263–268
20. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA (1986) Mediator of hidradenitis suppurativa by androgens. *Br Med J* 292:245–248
21. Ortonne JP (1997) Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology* 195 [Suppl 1]:34–37
22. Rodder-Wehmann O, Kuster W, Plewig G (1991) Acne inversa. Diagnose und Therapie. *Hautarzt* 42:5–8
23. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ (1986) Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 115:269–274
24. Strauss JS (1987) Sebaceous glands. In: Fitzpatrick TP (ed) *Dermatology in general medicine*, 3rd edn. McGraw-Hill Book Company, New York, p 674
25. Tan BB, Lear JT, Smith AG (1997) Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol* 22:26–27
26. Wolverson SE (1992) Monitoring for adverse effects from systemic drugs used in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 26:661–679