



Refractaire anti-MDA5 dermatomyositis

Fien Geskes¹, Kamille van Bunder¹, Chen Hu², Marijn Vis³, Martijn van Doorn⁴

Anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5)-dermatomyositis werd in 2005 voor het eerst beschreven als een serologische subgroep binnen de dermatomyositis-spectrumziekten. [1] Deze vorm wordt gekenmerkt door uitgesproken huidafwijkingen, vaak beperkte of afwezige spierbetrokkenheid en een verhoogd risico op interstitiële longziekte (ILD). Anti-MDA5-antilichamen worden aangetoond bij ongeveer 1–30 procent van de patiënten met dermatomyositis, waarbij de prevalentie sterk varieert tussen verschillende populaties. [1] Vroegtijdige herkenning en behandeling is daarom van groot belang. Hoewel de etiologie nog onbekend is, spelen mogelijk virale infecties met activatie van type 1 interferon een rol bij het ontstaan van anti-MDA5-dermatomyositis. Derhalve biedt de type-I-interferonpathway een rationeel therapeutisch aangrijpingspunt. [2]

We presenteren een patiënt met anti-MDA5-dermatomyositis met predominante huidbetrokkenheid, die veel verschillende therapieën heeft gehad maar anamnestic het beste effect had van anifrolumab, een type-I-interferonreceptorantagonist.

Casus

Een 50-jarige man werd verwezen naar het multidisciplinaire reumatologie-dermatologie spreekuur in het Erasmus Medisch Centrum wegens persisterende huidafwijkingen bij

een anti-MDA5-positieve dermatomyositis. Hij presenteerde zich met zeer uitgebreide heliotrope rash met name ter plaatse van voorhoofd en wangen. Daarbij zagen wij Gottronpapels op de handruggen met een *mechanic hands*-aspect beiderzijds, waarbij anamnestic geen aanwijzingen voor zwaar handwerk aanwezig waren (figuren 1, 2 en 3). De diagnose was in 2019 gesteld in Barcelona. Serologisch onderzoek toonde uitsluitend anti-MDA5-positiviteit; overige myositis-specifieke antistoffen waren negatief. Bij eerdere uitgebreide scree-



Figuur 1: Heliotrope rash waarbij we oedeem en erytheem zien frontaal, peri-orbitaal en ter hoogte van wangen en neus



Figuur 2: Gottronse papels thv metacarpaal gewrichten en periunguaal erytheem

- ¹ Anios Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- ² Aios Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- ³ Reumatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- ⁴ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam



Figuur 3: Heliotrope rash waarbij we oedeem en erytheem zien peri-orbitaal, ter hoogte van wangen en neus

ning werden geen aanwijzingen gevonden voor interstitiële longziekte (ILD), cardiale betrokkenheid of een geassocieerde maligniteit.

De patiënt onderging sinds de diagnose meerdere immunosuppressieve en doelgerichte behandelingen in Spanje via de reumatologie (tabel 1). Conventionele therapieën en IVIG resulteerden niet in adequate controle van de huidklachten. Tofacitinib leidde aanvankelijk tot verbetering, maar bij dosisverlaging trad een exacerbatie op. Na start van anifrolumab werd de meest uitgesproken klinische verbetering van het huidbeeld gezien. Vanwege verhuizing naar Nederland werd anifrolumab echter gestaakt en werd tofacitinib herstart (vanuit de eigen behandelaar in Barcelona).

Bij presentatie in Nederland op het multidisciplinaire reumatologie-dermatologie spreekuur was sprake van uitgebreide en pijnlijke heliotrope rash in het gelaat onder tofacitinib 2 dd10 mg. Patiënt had geen spierzwakte, het CK-gehalte was normaal en er waren geen aanwijzingen voor ILD. Vanwege invaliderende klachten is methotrexaat 15mg per week toegevoegd aan (off-label) tofacitinib. Omdat hij eerder een avasculaire necrose van de femurkop had doorgemaakt werd afgezien van een behandeling met systemische corticosteroiden.

DISCUSSIE

1. Anti-MDA5-dermatomyositis: klinisch beeld

Bij anti-MDA5-dermatomyositis worden vaak cutane ulcera en orale aften gezien. Deze zijn sterk voorspellend voor het ontwikkelen van ILD. Andere huidafwijkingen zoals palmale pijnlijke papels en alopecia komen ook voor, evenals meer klassieke huidafwijkingen zoals de heliotrope rash die we in deze casus zagen. [2] De klinische presentatie is echter heterogeen. Het is belangrijk om alert te zijn op ILD, aangezien dit bij anti-MDA5-dermatomyositis met een hoge mortaliteit gepaard gaat. [4] Multidisciplinaire beoordeling door dermatoloog en reumatoloog is daarbij van grote meerwaarde. In studies wisselt de prevalentie van ILD van 20-57% in de Kaukasische populatie [3] tot 82-100% van de Aziatische patiënten. Spierbetrokkenheid is bij deze aandoening slechts in beperkte mate aanwezig. Bij patiënten met anti-MDA5-dermatomyositis bestaat de hypothese dat een virale infectie een potentiële trigger is. Het is een aandoening die vaak slecht reageert op glucocorticoiden en immunosuppressiva. [2-4]

2. Behandeling

Volgens de Nederlandse myositisrichtlijn bestaat de initiële behandeling van idiopathische inflammatoire myopathieën uit systemische corticosteroiden, doorgaans gecombineerd met een steroïdsparend immunosuppressivum zoals methotrexaat, azathioprine, mycophenolaatmofetil of tacrolimus. Bij ernstige of refractaire ziekte kunnen aanvullende behandelingen zoals intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) of rituximab worden overwogen. Voor patiënten met anti-MDA5-geassocieerde ILD wordt doorgaans vroeg intensieve combinatie-

Tabel 1 – Samenvatting van behandelingen via de reumatologie in Spanje en Nederland

Periode	Behandeling	Reden voor wijziging	Klinische respons
01-2019 – 01/2020	Prednison 60mg/dag + MMF	Onvoldoende effect	Geen verbetering
12/2019–05/2020	IVIG (60g/dag voor 3 dagen, 1 keer per maand)	Onvoldoende effect	Beperkte respons
02/2020	Tofacitinib 5 mg 2 dd	Start JAK-remming	Initieel verbetering
05/2020	Tofacitinib naar 10 mg 2 dd	Recidief huidklachten	Verbetering
03/2023	Tofacitinib terug naar 5 mg 2 dd	Patient delay door veelvuldig reizen	Exacerbatie huidklachten
04/2023	Start prednisonstootkuur En Tofacitinib terug naar 10mg 2dd	Exacerbatie	Geen respons op prednison
11/2023	Anifrolumab i.v. 300mg per 4 weken. (staken tofacitinib)	Persisterende huidklachten	Beste klinische respons
06/2025	Hervatting tofacitinib 2dd10mg	Verhuizing naar Nederland	Gedeeltelijke respons
03/2026	Methotrexaat 15mg / week toegevoegd	Persisterende huidklachten	Geen bijkomende verbetering

MMF: mycophenolaatmofetil, IVIG: intraveneuze immunoglobulinen, JAK-remming: janus-kinase-remmer

therapie toegepast, vaak met hoge dosis corticosteroïden in combinatie met calcineurineremmers, cyclofosfamide en/of rituximab. Voor andere therapieën bij resistente inflammatoire aandoeningen is weinig tot geen bewijs. [5]

2.1 JAK-remming

Tofacitinib beïnvloedt de downstream signaaltransductie van meerdere cytokines, waaronder type I-interferonen. In een retrospectieve studie van het Indische myositisregister bleek dat JAK-remmers een steroidsparend effect kunnen hebben en dat zij effectief kunnen zijn bij huidafwijkingen van anti-MDA5 dermatomyositis. [6] In deze casus werd aanvankelijk een klinische verbetering van de huidafwijkingen gezien onder tofacitinib. Bij dosisverlaging trad echter een opvlaming van de huidafwijkingen op, waarna het eerdere klinische effect ondanks dosisverhoging niet werd bereikt.

2.2 Type I-interferon-blokkade

De beschikbare literatuur over anifrolumab bij dermatomyositis in het algemeen – ongeacht het aanwezige autoantilichaam – bestaat uit enkele casusbeschrijvingen en een systematische review uit 2025, die wijzen op een mogelijk gunstig effect op refractaire huidmanifestaties. In de systematische review worden zes patiënten beschreven die onvoldoende reageerden op eerdere behandelingen en bij wie een verbetering van huidafwijkingen optrad na ongeveer 1,2 maanden. [7] Daarnaast liet een case series van vier patiënten verbetering zien van extracutane manifestaties, waaronder gewrichts-, spier- en slikklachten. [8] De ervaring met anifrolumab bij anti-MDA5-dermatomyositis is echter nog zeer beperkt. Tot op heden zijn slechts twee casussen beschreven van patiënten met anti-MDA5-dermatomyositis die na falen van meerdere behandelingen een goede respons op anifrolumab vertoonden. [9-10] Bij de interpretatie van deze bevindingen dient rekening te worden gehouden met een mogelijke positieve publicatiebias.

Anifrolumab leidde in deze casus tot een uitgesproken klinische verbetering. Anifrolumab wordt tot op heden niet als eerste keus gebruikt voor de behandeling van anti-MDA5-dermatomyositis en kan alleen off-label worden voorgeschreven voor deze indicatie in zowel Nederland als Spanje.

3. Klinische implicaties

Deze casus suggereert dat directe blokkade van het type I-interferon-receptor mogelijk effectiever kan zijn dan downstream JAK-remming bij een subset van anti-MDA5-patiënten met refractaire huidklachten. Daarnaast onderstreept deze casus het belang van nauwkeurige monitoring van therapietrouw en dosisconsistentie bij JAK-remmers, gezien de duidelijke relatie tussen dosis en klinische respons.

CONCLUSIE

Anti-MDA5-dermatomyositis met overwegend huidbetrokkenheid kan refractair zijn aan conventionele therapieën. In deze casus werd een duidelijke verbetering gezien onder anifrolumab na een wisselende respons op tofacitinib. Dit

ondersteunt een mogelijke rol voor type I-interferon-blokkade in geselecteerde patiënten. Daarnaast benadrukt de casus het belang van goede samenwerking tussen de dermatoloog en reumatoloog bij het beoordelen van ziekteactiviteit en respons op behandeling.

LITERATUUR

1. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52:1571-76. <https://doi.org/10.1002/art.21023>
2. Lu X, Peng Q, Wang G. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: pathogenesis and clinical progress. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023;20(1):48-62. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01054-9>
3. Nombel A, Fabien N, Coutant F. Dermatomyositis with anti-MDA5 antibodies: bioclinical features, pathogenesis and emerging therapies. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:773352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.773352>
4. Xie H, Zhang D, Wang Y, Shi Y, et al. Risk factors for mortality in patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: a meta-analysis and systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2023;62:152231.
5. Myositis. (2024, September 17). Richtlijndatabase. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/myositis_2023/module_immunosuppression_and_immunomodulation_in_iim.html
6. Shobha V, Kodali R, Amin SN, et al. Effectiveness of generic tofacitinib in idiopathic inflammatory myositis (IIM)—a retrospective analysis from Indian Myositis Registry (MyoIN). *Clin Rheumatology*. 2024;43:2245-52. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07019-x>
7. Srivatsa A, Rehman W, Rehman R, Moossavi M, Daveluy S, Potts G. A novel treatment for refractory dermatomyositis: A systematic review of anifrolumab and dermatomyositis. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. 2025;93(2):543-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.04.025>
8. Patel S, Jeurling S, Albayda J, Tiniakou E, Kang J. Improvement of recalcitrant multisystem disease in dermatomyositis with anifrolumab: a case series. *Rheumatology*. 2025;64(12):6354-8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf388>
9. Claudio-Oliva A, Viedma-Martínez M, Gallo-Pineda G, Prieto-Rozados M, Villegas-Romero I, Jiménez-Gallo D, Linares-Barrios M. Anifrolumab use in refractory dermatomyositis: a case report and literature review. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2025;50(4):874-6. <https://doi.org/10.1093/ced/llae476>
10. Pettorossi F, Brischigliaro L, Bracalenti M, Di Gregorio A, et al. Efficacy of anifrolumab on skin, joint and lung involvement in anti-MDA5 positive dermatomyositis: a case report. *Front Immunol*. 2025 Nov 27;16:1717766. doi: 10.3389/fimmu.2025.1717766. PMID: 41394851; PMCID: PMC12695833.

CORRESPONDENTIEADRES

Fien Geskes

E-mail: j.geskes@erasmusmc.nl

Kamille van Bunder

E-mail: k.vanbunder@erasmusmc.nl