

Genetische diagnostiek naar *APOL1* risico genotypes bij potentiële levende nierdonoren

Versie 1 september 2026

Werkgroep:

Dr. R.F.J. Marsman, internist-nefroloog Amsterdam UMC

Dr. H.S. Spijker, internist-nefroloog LUMC

Dr. A.M. van Eerde, klinisch geneticus UMCU (Expertisegroep nefrogenetica VKGN)

Dr. A. Goverde, klinisch geneticus Erasmus MC (Expertisegroep nefrogenetica VKGN)

Colofon

Handreiking Genetische diagnostiek naar APOL1 risico genotypes bij potentiële levende nierdonoren

© 2026

Landelijk Overleg Nier Transplantatie (LONT) van de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV)

Email: secretariaat@transplantatievereniging.nl

Inhoudsopgave

1. Introductie.....	3
2. Aanbevelingen.....	4
3. <i>APOL1</i> genetische diagnostiek	4
4. Welke potentiële donoren zouden een genetische test aangeboden moeten krijgen?.....	5
5. Wat is de optimale timing voor het inzetten van <i>APOL1</i> genetische diagnostiek bij een potentiële nierdonor?.....	5
6. Implicaties uitslag.....	5
<i>Risico voor de nierdonor met een APOL1 risico genotype</i>	5
<i>Risico voor de ontvanger bij een donor met een APOL1 risico genotype</i>	6
7. Counseling	7
8. 'On the horizon'	7
9. Referenties	8

1. Introductie

Deze handreiking is geschreven naar aanleiding van het verschijnen van de richtlijn 'APOL1 testing in potential living kidney donors' van de British Transplantation Society (<https://bts.org.uk/apol1-testing-in-potential-living-kidney-donors/>) (1). De handreiking bevat aanbevelingen in de zorg rondom niertransplantatie voor zowel donoren als ontvangers in de context van Apolipoproteïne-1 (APOL1) risicovarianten.

Genetische risicovarianten in het gen dat codeert voor *APOL1* zijn sterk geassocieerd met het ontwikkelen van chronische nierschade (CKD) en nierfalen (2). De specifieke *APOL1* risicovarianten, genaamd G1 en G2, bieden bescherming tegen de parasitaire infectie trypanosomiasis (Afrikaanse slaapziekte) en komen daarom met name voor bij mensen van West-Afrikaanse oorsprong (3). Dragerschap van de risico-allelen is beschreven tot 40% en binnen de Afro-Amerikaanse populaties draagt ~13% op beide allelen een risicovariant (bi-allelisch: homozygoot of samengesteld heterozygoot) (4, 5).

Het risico op *APOL1*-gemedieerde nierziekte is er met name in de aanwezigheid van 2 risico-allelen: homozygotie voor G1 of G2 (G1/G1 en G2/G2) of samengestelde heterozygotie voor G1 en G2 (G1/G2) (tabel 1). Het betreft dus een autosomaal recessief model, met risico genotype wordt bedoeld dat sprake is van bi-allelische varianten. Nierfalen ontwikkelt zich vaak in de context van een second hit zoals virale infecties of SLE, en uit zich dan typisch als proteinurische nierziekte (met het histologisch beeld van focale segmentale glomerulosclerose [FSGS]) (6, 7). Een verhoogd risico als gevolg van dragerschap van 1 risico-allel (heterozygotie: G0/G1 of G0/G2) is minder goed vastgesteld: eerdere studies, met name verricht in Afro-Amerikaanse populaties, lieten geen verhoogd risico op CKD en FSGS zien (3, 7). Een recente studie bij patiënten met niet-diabetische chronische nierschade in West-Afrika vond echter wel een (mild) verhoogd risico op CKD en FSGS bij dragers van 1 risicoallel (8). Tot slot werd recent een beschermende variant in het *APOL1* gen, de p.N264K, beschreven, die het risico van de *APOL1* G2 risicovariant teniet doet (9). Deze beschermende variant is aanwezig in minder dan 1% van de mensen van Afrikaanse oorsprong, en verklaart derhalve slechts een klein deel van het variabele genetische risico op CKD.

Het is duidelijk dat de impact van *APOL1* risicovarianten op het ontwikkelen van chronische nierschade complex is: (1) de kans dat een individu met twee *APOL1* risicovarianten geen eindstadium nierfalen ontwikkelt is groter dan dat er wel eindstadium nierfalen ontstaat, (2) het is onduidelijk of het dragen van 1 risicovariant bijdraagt aan het ontwikkelen van nierschade en (3) er is een beschermende *APOL1* variant (N264K) die bij het dragen van de G2 risicovariant het *APOL1*-gemedieerde risico op nierschade teniet doet.

In de context van niertransplantatie is het aandachtspunt voor de nierdonor vooral de kans op het ontwikkelen van nierfalen na donatie (10-12). Voor de ontvanger kan een *APOL1* risico genotype bij de donor een verminderde graft survival tot gevolg hebben (paragraaf 6).

Tabel 1.

Haplotype	SNP ID	Aminozuurverandering
G0		
G1	rs73885319 A>G i.c.m. rs60910145 T>G	Ser243Gly (S243G) en Ile384Met (I384M)
G2	rs71785313	Asn388_Tyr389del (N388Ydel)
p.N264K	rs73885316	Asp264Lys (N264K)

Woordenlijst:

- *APOL1: gen dat codeert voor het eiwit apolipoproteïne L1*
- *Homozygotie: er zijn twee identieke exemplaren van een risico-allel aanwezig, bijvoorbeeld G1/G1 of G2/G2*
- *Heterozygotie: er is 1 risico-allel aanwezig, bijvoorbeeld G0/G1 of G0/G2*
- *Samengestelde heterozygotie (compound heterozygosity): er zijn twee verschillende risico-allelen aanwezig (G1/G2)*
- *Bi-allelisch: Risico varianten op twee allelen (homozygoot of samengesteld heterozygoot)*
- *Mono-allelisch: Risico variant(en) gelegen op 1 allel (heterozygoot)*
- *Autosomaal recessief overervingspatroon: een ziekte komt alleen tot uiting als een individu twee afwijkende allelen heeft*
- *APOL1 risico genotype: bi-allelische varianten*

2. Aanbevelingen

Donor:

- Wij raden aan om donoren van Afrikaanse afkomst* *APOL1*-genotypering aan te bieden als onderdeel van de beoordeling en communicatie van het donorrisico. (GRADE redelijk)
- De aanwezigheid van een *APOL1* risico genotype (in afwezigheid van N264K) is een relatieve contra-indicatie voor nierdonatie. Dit betreft een individuele afweging, die afhankelijk is van donorkarakteristieken (leeftijd <60 jaar, hypertensie, nierfunctie, co-morbiditeit), en waarbij het life-time risico op chronische nierschade voor de donor mee wordt gewogen. (GRADE laag)

*niet-Arabische Afrikaanse achtergrond

Ontvanger:

- De impact van het *APOL1* risico genotype in een donornier weegt waarschijnlijk niet op tegen de voordelen van levende niertransplantatie. (GRADE redelijk)
- Bij levende nierdonatie wordt een zorgvuldige afweging gemaakt tussen de privacy van de donor en informatie die relevant is voor de ontvanger: met informed consent van de donor kan de *APOL1* risicostatus besproken worden met de ontvanger om shared decision making mogelijk te maken waarin alle opties worden afgewogen, met name in aanwezigheid van meerdere donoren met gelijke motivatie. (GRADE laag)

3. *APOL1* genetische diagnostiek

Elk individu heeft twee *APOL1* allelen: 1 paternaal en 1 maternaal allel. Het dragen van twee risico-allelen (G1/G1, G2/G2, G1/G2) is geassocieerd met risico op chronische nierschade. Deze allelen worden gegenotypeerd in het kader van een genpanel analyse of direct getypeerd. Momenteel (anno 2026) wordt gerichte *APOL1* genotypering aangeboden in het UMC Utrecht. Bij een gerichte *APOL1* test (alleen voor potentiële donoren, of familieleden van een patiënt met risico genotype) is de doorlooptijd 4 weken.

De testuitslag hangt af van de aanvraag: in het geval van gerichte diagnostiek naar *APOL1*, zoals bijvoorbeeld bij asymptomatische mensen zoals potentiële nierdonoren, vermeldt de testuitslag ook heterozygotie (aanwezigheid van 1 risico-allel) en beschermende varianten (N264K). Als er een genpanel wordt aangevraagd, wordt bij de testuitslag eventuele aanwezigheid van 1 risico-allel niet

genoemd. Als de beschermende variant N264K aanwezig is in de context van een recessief *APOL1* risico dan wordt deze ook genoemd.

4. Welke potentiële donoren zouden een genetische test aangeboden moeten krijgen?

De prevalentie van *APOL1* G1 en G2 varieert bij mensen met Afrikaanse voorouders: Nigeria 61%, Ghana 54%, Zuid-Afrika 28%, Senegal 27%, Kameroen 27%, Mozambique 23%, Congo 16%, Centraal-Afrikaanse Republiek 15%, Brazilië 13%, Kenia 9%, Verenigde staten 37%, Afrikaans-Surinaams 9.5% (1, 8, 13, 14).

Een indicatie voor het verrichten van genetische diagnostiek naar *APOL1* genotypen bij potentiële donoren moet worden overwogen bij aanwezigheid van de volgende factoren:

- Individu <60 jaar wordt gescreend voor nierdonatie, EN
- Individu is van Afrikaanse afkomst gedefinieerd als van niet-Arabisch Afrikaanse afkomst, Braziliaanse, Surinaams-creoolse of Caribische afkomst. Bij mensen van gemengde afkomst, is er alleen indicatie als beide ouders van Afrikaanse afkomst zijn, EN
- De donor heeft voorlichting gehad over nierdonatie en over het *APOL1* risico genotype, begrijpt de indicatie en implicaties van het testen op *APOL1* risico genotype, en geeft informed consent.

Gezien de hoge prevalentie is het advies om *APOL1* genotype bij een levende donor uit deze populatie standaard te laten testen, ongeacht of de ontvanger, indien gerelateerd aan de potentiële donor, een *APOL1* risicogenotype heeft.

Bij donoren ouder dan 60 jaar zonder tekenen van chronische nierschade kan er na goede voorlichting en met informed consent voor worden gekozen toch te doneren zonder vooraf te testen.

5. Wat is de optimale timing voor het inzetten van *APOL1* genetische diagnostiek bij een potentiële nierdonor?

Het testen op *APOL1* risico genotype wordt geadviseerd nadat een potentiële donor voorlichting heeft gehad en eerste screening met bloeddruk, nierfunctie, sediment, bloedgroep, maar voordat verder aanvullend onderzoek zoals CT-abdomen heeft plaatsgevonden. Bij een gerichte *APOL1* test (zoals bij potentiële nierdonoren) is de doorlooptijd ongeveer 4 weken.

6. Implicaties uitslag

Risico voor de nierdonor met een *APOL1* risico genotype

Risico op nierziekte algemeen

In het algemeen geldt een verhoogd risico op nierfalen in de aanwezigheid van twee *APOL1* risico-allelen, met name in de context van een second hit zoals HIV. In case-control onderzoek was er een 29x verhoogd risico op HIVAN (5). Echter niet iedereen met een risico genotype ontwikkelt nierschade. Een prospectief onderzoek onder 3067 Afro-Amerikanen met een risico genotype en een normale nierfunctie op baseline liet een 1.49 keer verhoogd risico zien op chronische nierinsufficiëntie, en een 1.88 keer verhoogd risico op eindstadium nierfalen. Onder de patiënten met chronische nierschade was de HR 2.22 voor het ontwikkelen van nierfalen in aanwezigheid van een *APOL1* risico genotype (15). Voor heterozygote dragers (dus maar één *APOL1* risico-allel) is op basis van de huidige tegenstrijdige literatuur niet eenduidig vast te stellen of en in welke mate er een

verhoogd risico op nierfalen is. Een eventueel verhoogd risico op nierziekte bij mensen met heterozygotie voor één *APOL1* risico-allel zal in ieder geval lager zijn dan voor mensen met het (bi-allelische) *APOL1* risico genotype.

Risico voor nierdonoren in het bijzonder

In een groep van 136 levende donoren van Afro-Amerikaanse achtergrond had 14% (n=19) twee risico-allelen (16). Bij follow up tot 12 jaar na donatie was de achteruitgang van nierfunctie in de risico groep significant sneller (1.1 versus 0.4 ml/min/jaar). Daarnaast ontwikkelden 2 van de 136 donoren nierfalen, beide uit de *APOL1* risico genotype groep. Hoewel deze 11% (2/19) substantieel is, gaat het om kleine aantallen, en moeten deze aantallen zorgvuldig worden geïnterpreteerd. Een recente cohort studie met gemiddeld 18.5 jaar follow-up postdonatie, liet zien dat donoren van Afro-Amerikaanse achtergrond met *APOL1* risico genotype (N=68) meer dan 2x verhoogd risico hadden op een eGFR < 45 ml/min/1.73 m² vergeleken met donoren van Afro-Amerikaanse achtergrond zonder *APOL1* risico genotype (N=377) (17). Het risico voor heterozygote dragers is nog niet onderzocht onder levende donoren. De suggestie is om mensen met een *APOL1* risico genotype, jonger dan 60, vooralsnog niet te laten doneren. Heterozygotie voor één *APOL1* risico-allel is op basis van de huidige kennis geen duidelijke contra-indicatie voor nierdonatie.

Oudere donoren hebben een geringer life-time risico op nierfalen na donatie. Er is geen verschil in renale uitkomsten op de lange termijn voor levende nierdonoren > 60 jaar van Afrikaanse afkomst (12). Derhalve kan bij oudere donoren met een *APOL1* risico genotype, in afwezigheid van risicofactoren zoals hypertensie en albuminurie, in shared decision making tussen nierdonor en donorteam besloten worden tot nierdonatie.

Risico voor de ontvanger bij een donor met een *APOL1* risico genotype

APOL1 circuleert als onderdeel van HDL complexen, maar komt ook tot expressie in de nier. Observationeel en fundamenteel onderzoek suggereert dat met name *APOL1* expressie van risico-allelen in de nier primaire nierschade veroorzaakt: transplantaat overleving van grafts van donoren met een *APOL1* risico genotype is slechter vergeleken met grafts van donoren met 0 of 1 *APOL1* risico-allel (18, 19). Nieren van donoren met twee *APOL1* risico-allelen hebben hoger risico op 'collapsing FSGS' vergeleken met donoren zonder *APOL1* risico-allel.

Een retrospectieve studie naar 136 postmortaal getransplanteerde nieren van Afro-Amerikaanse donoren liet de aanwezigheid van 2 risico-allelen zien in 16% (22 van 136). Nieren van donoren met twee *APOL1* risico-allelen hadden een slechtere uitkomst met een verhoogd risico op graft failure (HR 3.84, gemiddelde follow up 26 maanden) (20). Het effect van *APOL1* was in deze studie sterker dan die van een verhoogde HLA mismatch (HR 1.52). In biopten van gefaalde risico nieren bleek in 75% sprake van *APOL1*-geassocieerde pathologie.

Twee opvolgende (multicenter) studies met 675 en 1153 postmortale donoren liet een soortgelijke uitkomst zien met respectievelijk HR 2.26 en HR 2.05 op transplantaatfalen bij ontvangers van een donornier met twee risico-allelen (21).

Hoewel er dus een verhoogd risico is op transplantaatfalen in ontvangers van donoren met twee risico-allelen, is het onwaarschijnlijk dat dit opweegt tegen de voordelen van transplantatie in het algemeen, zeker als er geen alternatieve levende donor beschikbaar is. Overigens is het niet haalbaar om DNA diagnostiek naar *APOL1* te verrichten bij een postmortale donor, en bovendien zou dit, in het geval van een *APOL1* risico genotype geen absolute contra-indicatie zijn.

7. Counseling

Testen van gezonde donoren valt binnen de presymptomatisch genetische diagnostiek. Counseling van gezonde mensen over de implicaties van een mogelijk positieve test is essentieel, dient door of in overleg met de klinisch geneticus te worden verricht (22).

Wij bevelen aan om in de counseling te benoemen:

- Het verhoogde risico op het ontwikkelen van nierschade in de toekomst (GRADE redelijk)
- Het verhoogde risico speelt met name in de context van een tweede hit (GRADE hoog)
- Donoren jonger dan 60 jaar met een *APOL1* risico genotype wordt afgeraden te doneren vanwege het verhoogde risico op chronische nierschade bij de donor (GRADE redelijk)
- Er is nog geen consensus over of en hoe verdere screening (bijvoorbeeld op hypertensie, proteïnurie) na aantonen van *APOL1* risico genotype moet plaatsvinden. Potentiële donoren met een *APOL1* risico genotype dienen voorlichting te krijgen over risicofactoren voor chronische nierschade. Met name bij mensen met aanvullende risicofactoren (zoals overgewicht of een positieve familie-anamnese voor hypertensie en/of nierziekten) kan worden geadviseerd om bloeddruk, nierfunctie en proteïnurie te laten controleren. Een puur op *APOL1* risico genotype afgewezen donor wordt in feite weer onderdeel van de algemene bevolking, waar screening op basis van etniciteit momenteel niet plaatsvindt (GRADE laag).

8. 'On the horizon'

Naar verwachting zal een aantal lopende studies in de komende jaren meer duidelijkheid in het veld geven, als deze uit zijn, dan dienen ze -natuurlijk vooral bij eventuele consequenties voor beleid- in dit document verwerkt te worden:

- *APOL1* Long-term Kidney Transplantation Outcomes Network (APOLLO) (23); heeft als doel om ruim 2600 postmortale donor-ontvanger combinaties te vervolgen om graft survival te bestuderen.
- Living-donor Extended Time Outcomes (LETO, ancillary study of APOLLO) (24); 1100 levende donoren, 20 jaar follow up. Onderzoekt de ontwikkeling van chronische nierschade bij levende donoren met een *APOL1* risico genotype en de uitkomst van transplantatie bij ontvangers.
- Het risico op nierschade bij *APOL1* volgt een recessief model. Een recente case-control studie met deelnemers uit Ghana en Nigeria (H3Africa Kidney Disease Research Network) laat (mild) verhoogd risico op CKD bij mensen met 1 *APOL1* risico-allel (heterozygoot) zien (8). De komende jaren zal hier meer bekend over worden.

Vooralsnog zijn er geen geregistreerde behandelopties. Er lopen studies met nieuwe *APOL1*-remmers (Inaxaplin) en antisense oligonucleotiden die mogelijk de risico-inschatting voor het ontwikkelen van nierschade in de toekomst zullen beïnvloeden.

9. Referenties

1. British Transplantation Society Guideline *APOL1* testing in potential living kidney donors 2024: <https://bts.org.uk/apol1-testing-in-potential-living-kidney-donors/>
2. Parsa et al., *APOL1* risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 369, 2183-2196 (2013).
3. Genovese et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329, 841-845 (2010).
4. Friedman & Pollak. *APOL1* Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol* 16, 294-303 (2021)
5. Ojo et al. *APOL1* kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2025
6. Daneshpajouhnejad, J. B. Kopp, C. A. Winkler, A. Z. Rosenberg, The evolving story of apolipoprotein L1 nephropathy: the end of the beginning. *Nat Rev Nephrol* 18, 307-320 (2022).
7. Kopp et al., *APOL1* genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22, 2129-2137 (2011).
8. Gbadegesin et al. *APOL1* Bi- and Monoallelic Variants and Chronic Kidney Disease in West Africans.; H3Africa Kidney Disease Research Network. *N Engl J Med.* (2024)
9. Gupta et al, Strong protective effect of the *APOL1* p.N264K variant against G2-associated focal segmental glomerulosclerosis and kidney disease. *Nat Commun.* 2023
10. Mena-Gutierrez et al. Practical Considerations for *APOL1* Genotyping in the Living Kidney Donor Evaluation. *Transplantation* 2020;104(1):27-32.
11. McIntosh et al. ApoL1 genetic testing policy options for transplant centers A Delphi consensus panel project with stakeholders *Clin J Am Soc Nephrol* (2024) Apr 1;19(4):494-502
12. Wainright et al. Risk of ESRD in prior living kidney donors. *American Journal of Transplantation* 2018;18(5):1129-39.
13. Nadkarni et al. Worldwide frequencies of *APOL1* renal risk variants. *N Engl J Med.* (2018)
14. Manson et al. Abstract #2213 *APOL1* high-risk genotype in in a Dutch multi-ethnic population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement_1 (2024)
15. Foster et al. *APOL1* variants associate with increased risk of CKD among African Americans. *J Am Soc Nephrol.* (2013) Sep;24(9):1484-91
16. Doshi et al. *APOL1* Genotype and Renal Function of Black Living Donors. *J Am Soc Nephrol.* (2018) Apr;29(4):1309-1316
17. Hsu et al. Apolipoprotein L1 genotype and kidney outcomes after living kidney donation. *JAMA Intern Med.* Jun 2026
18. Batal et al. Association of collapsing glomerulopathy with donor apolipoprotein L1 risk variants in kidney allografts from black donors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2025 Jul 7;20(9):1268-1276
19. Freedman et al. *APOL1* Genotype and kidney transplantation outcomes from deceased African American donors. *Transplantation* (2016) Jan;100(1):194-202.
20. Reeves-Daniel et al. The *APOL1* gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant* (2011) May;11(5):1025-30.
21. Freedman et al. Apolipoprotein L1 gene variants in deceased organ donors are associated with renal allograft failure. *Am J Transplant* (2015) Jun;15(6):1615-22.
22. Leidraad genetisch onderzoek door niet genetische professionals. 2023. <https://www.vkgn.org/files/12827/Leidraad%20aanvragen%20genetische%20diagnostiek%20in%20de%20kiembaan%20doorniet%20klinisch%20genetische%20zorgprofessionals.pdf>
23. Freedman et al., *APOL1* Long-term Kidney Transplantation Outcomes Network (APOLLO): Design and Rationale. *Kidney Int Rep* (2019) 13;5(3):278-288
24. Freedman et al. The *APOL1* Long-Term Kidney Transplantation Outcomes Network-APOLLO. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2018) Jun 7;13(6):940-942.