

lek. Paulina Walczak-Wieteska

**Zastosowanie nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek
w okresie okołoperacyjnym**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. Paweł Andruszkiewicz

II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Centralny Szpital Kliniczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe:

pooperacyjne ostre uszkodzenie nerek, złożony wewnątrznaczyniowy zabieg naprawczy aorty, biomarkery ostrego uszkodzenia nerek, Proenkefalina A 119-159, diagnostyka przyłożkowa

Keywords:

postoperative acute kidney injury, complex endovascular aneurysm repair, biomarkers of acute renal failure, Proenkephalin A 119-159, point of care testing

Nazwa projektu badawczego:

Nowy panel biomarkerów oraz sztuczna inteligencja we wczesnym wykrywaniu ostrego uszkodzenia nerek

Numer projektu badawczego:

Narodowe Centrum Nauki, Polska, 2020/39/O/NZ5/02171.

Pragnę serdecznie podziękować:

Lek. Konradowi Zuzdzie

*za owocną współpracę naukową
i nieocenioną pomoc przy tworzeniu publikacji.*

Dr hab. n. med. Pawłowi Andruszkiewiczowi

*za wsparcie merytoryczne
i nieustanne mobilizowanie do pracy naukowej.*

Prof. dr hab. n. med. Jolancie Małyszko

*za zaangażowanie w koordynację projektu badawczego,
wparcie naukowe i nadzór merytoryczny.*

Pracę dedykuję Mężowi, Rodzicom i Synom.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/634/2025/MW

Warszawa, 11.12.2025

Sz. Pani
Lek. Paulina Walczak-Wieteska
II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI
PANI PAULINY WALCZAK-WIETESKIEJ,
WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

LP	OPIS	IF	MNiSW	NAJWYŻSZY KWARTYL*
1	Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option? <i>Diagnostics</i> . 2024;14(21):1-10. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa</i>	3,300	70	Q1
2	Walczak-Wieteska P [korespondencyjny], Zuzda K, Szczęsna K, Ziętalewicz J, Andruszkiewicz P, Małyszko J. Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study. <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> . 2024;67(6):1023-1024. <i>Rodzaj pracy: research letter</i>	6,800	140	Q1
3	Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119–159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods. <i>Perioperative Medicine</i> . 2025;14(1):1-8. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,100	100	Q2
Łącznie:		12,200	310	-

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
biblioteka.wum.edu.pl

tel.: 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

Publikacje będą cytowane w pracy jako pozycje 1,2,3.

Wykaz pozostałych publikacji dotyczących zastosowania nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w okresie okołoperacyjnym:



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/632/2025/MW

Warszawa, 11.12.2025

Sz. Pani
Lek. Paulina Walczak-Wieteska
II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁOKSZTAŁTU DOROBKU PUBLIKACYJNEGO
PANI PAULINY WALCZAK-WIETESKIEJ,
W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

LP	OPIS	IF	MNiSW	NAJWYŻSZY KWARTYL*
I. Artykuły opublikowane w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych ujętych w aktualnym wykazie MNiSW [1].				
1	Andruszkiewicz P, Zawadka M, Kosińska A, Walczak-Wieteska P, Majerowicz K. Measurement of cricoid pressure force during simulated Sellick's manoeuvre. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2017;49(4):283-287. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	-	14	-
2	Andruszkiewicz P, Walczak-Wieteska P. Dobrostan anesteziologa - zespół wypalenia. Czy jesteśmy bezpieczni? Anestezjologia i Ratownictwo. 2023;17:69-73. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa</i>	-	20	-
3	Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119-159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option? Diagnostics. 2024;14(21):1-10. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa</i>	3,300	70	Q1
4	Walczak-Wieteska P [korespondencyjny], Zuzda K, Szczesna K, Ziętaiewicz J, Andruszkiewicz P, Małyszko J. Proenkephalin A 119-159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2024;67(6):1023-1024. <i>Rodzaj pracy: research letter</i>	6,800	140	Q1

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
biblioteka.wum.edu.pl

tel.: 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

5	Kośnik A, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, Andruszkiewicz P, Raszeja-Wyszomirska J. Role of single-pass albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure of alcoholic origin: a single-center experience. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2024;134(10):1-4. <i>Rodzaj pracy: research letter</i>	4,700	200	Q1
6	Zuzda K, Walczak-Wieteska P [korespondencyjny], Andruszkiewicz P, Małyszko J. Evaluation of a Novel Biomarker Panel for Acute Kidney Injury Following Endovascular Aortic Repair. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> . 2025;26(22):1-18. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	4,900	140	Q1
7	Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, Andruszkiewicz P. Proenkephalin A 119-159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods. <i>Perioperative Medicine</i> . 2025;14(1):1-8. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	2,100	100	Q2
Łącznie:		21,800	684	-

II. Artykuły opublikowane przed 1.01.2019 r. w czasopismach ujętych w wykazie czasopism MNiSW z dnia 25.01.2017 r., o ile czasopismo uzyskało co najmniej 10 pkt.

Łącznie: - - -

III. Pozostałe artykuły.

8	Sikora M, Sulik-Tyszka B, Niewiński G, Jarzyńska S, Walczak-Wieteska P, Wróblewska M. Fungemia odcewnikowa o etiologii <i>Candida tropicalis</i> i <i>Candida glabrata</i> - opis przypadku. <i>Forum Zakażeń</i> . 2019;10(5):335-338. <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	5	-
9	Niewiński G, Sulik-Tyszka B, Bieńko D, Saran O, Gadomski J, Walczak-Wieteska P, Wróblewska M. Zastosowanie anidulafunginy u pacjenta hospitalizowanego w oddziale intensywnej terapii z powodu niewydolności oddechowej - opis przypadku. <i>Forum Zakażeń</i> . 2019;10(2):123-126. <i>Rodzaj pracy: opis przypadku</i>	-	5	-
10	Nowakowski P, Górniewski G, Kolbusz J, Walczak-Wieteska P. Nowoczesny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii - przegląd dostępnych technologii. <i>OPM - Ogólnopolski Przegląd Medyczny</i> . 2020;(2):22-32. <i>Rodzaj pracy: praca poglądowa</i>	-	5	-
11	Walczak-Wieteska P, Ukleja A, Święch A, Ziętalewicz J, Gadomski J, Szczygieł B. Wyzwania w realizacji zaleceń żywienia klinicznego u chorych krytycznych z COVID-19. <i>Postępy Żywienia Klinicznego (Advances in Clinical Nutrition)</i> . 2023;18:56-61. <i>Rodzaj pracy: praca oryginalna</i>	-	40	-
Łącznie:		-	55	-
Łącznie (cz. I-III):		21,800	739	-

IV. Monografie naukowe/rozdziały w monografiach wydane przez wydawnictwa ujęte w wykazie MEiN [2] lub jednostki organizacyjne podmiotów, których wydawnictwa są ujęte w tym wykazie.

V. Pozostałe monografie lub rozdziały w monografiach.

VI. Patenty.

* Kwartył z roku publikacji, według Impact Factor.

[1]. Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Wykaz stanowi załącznik do komunikatu MNiSW z 5 stycznia 2024 r. w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

[2]. Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r., poz. 574 z późn. zm.). Wykaz ogłoszony komunikatem MEiN z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe.

DYREKTÓR
Biblioteki Uczelnianej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
mgr Agnieszka Czarniecka

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów	10
2. Streszczenie	12
3. Summary	16
4. Wstęp.....	19
4.1. Okołooperacyjna ostra niewydolność nerek (AKI).....	19
4.2. Klasyczne i nowe biomarkery AKI.....	20
4.3. Proenkefalina A119-151 – zastosowanie kliniczne w AKI	21
4.4. Uzasadnienie wyboru prac do cyklu publikacji	23
4.5. Osiągnięcie naukowe na tle dotychczasowego stanu wiedzy i nowatorski aspekt badania.....	24
5. Założenia i cel pracy	25
6. Publikacje	26
6.1. Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study.....	26
6.2. Proenkephalin A 119–159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods.....	28
6.3. Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care - A Promising Biomarker or Merely Another Option?	36
7. Podsumowanie i wnioski.....	46
8. Opinia komisji bioetycznej.....	48
9. Oświadczenia współautorów	51
10. Piśmiennictwo	62

1. Wykaz stosowanych skrótów

AKI	acute kidney injury – ostre uszkodzenie nerek
AKI care bundle	standardy opieki nad pacjentem z AKI
BEVAR	branched endovascular aortic repair – wewnątrznaczyniowy zabieg naprawczy aorty z zastosowaniem graftu rozgałęzionego
cEVAR	complex endovascular aortic repair – złożony wewnątrznaczyniowy zabieg naprawczy aorty
CKD	chronic kidney disease – przewlekła choroba nerek
EVAR	endovascular aortic repair – wewnątrznaczyniowy zabieg naprawczy aorty
FEVAR	fenestrated endovascular aortic repair – wewnątrznaczyniowy zabieg naprawczy aorty z zastosowaniem graftu fenestrowanego
GFR	glomerular filtration rate – wskaźnik filtracji kłębuszkowej
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM 1	kidney injury molecule 1–transbłonowa glikoproteina typu 1
L-FABP	liver-type fatty acid-binding protein – wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin – obojętnochłonna lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii
NPV	negative predictive value – wartość predykcyjna ujemna
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
PENK	Proenkephalin A 119-159 – Proenkefalina A119-159
PENK/ELISA	metoda pomiaru stężenia PENK testem immunoenzymatycznym (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
penKid	POCT Proenkephalin A 119–159 – przyłóżkowa metoda pomiaru stężenia PENK

POCT	point of care testing – badanie przyłózkowe
PPV	positive predictive value – wartość predykcyjna dodatnia
RRT	renal replacement therapy – terapia nerkozastępcza
sAKI	subclinical AKI – subkliniczne ostre uszkodzenie nerek
SAPS	simplified acute physiology score – ocena ryzyka zgonu podczas hospitalizacji
sCr	serum creatinine – stężenie kreatyniny w surowicy
SNP	sala nadzoru poznieczuleniowego
SOFA score	sequential organ failure assessment score – skala sekwencyjnej oceny niewydolności narządowej
SOP	standard operating protocol – standardowa procedura operacyjna
TIMP-2•IGFBP7	tissue inhibitor of metalloprotease-2 (tkankowy inhibitor metaloproteinaz typu 2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (białko 7 wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu)
UOP	urine output – diureza godzinowa

2. Streszczenie

Wprowadzenie: Ostre pooperacyjne uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) jest częstym i istotnym klinicznie powikłaniem okołoperacyjnym (1). Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia AKI towarzyszy procedurom z zakresu chirurgii naczyniowej. Szacuje się, że w grupie pacjentów poddawanych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym aorty (ang. *endovascular aortic repair*, EVAR), AKI dotyczy blisko 40% operowanych (2). Wczesne rozpoznanie pooperacyjnego AKI jest istotne dla wdrożenia skutecznego leczenia i ewentualnej modyfikacji terapii w celu zahamowania dalszego uszkodzenia nerek. Według wytycznych *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), klasyczne biomarkery uszkodzenia nerek, takie jak stężenie kreatyniny w surowicy krwi (ang. *serum creatinin*, sCr) i diureza godzinowa (ang. *urine output*, UOP) są złotym standardem diagnostycznym (3,4). Rozpoznanie AKI w oparciu o klasyczne biomarkery możliwe jest dopiero w późnej fazie, kiedy uszkodzona jest znaczna część nefronów. Poziom kreatyniny w surowicy jest zależny od wielu osobniczych, jak i wynikających z procesu chorobowego czynników: płci, wieku, masy tkanki mięśniowej, diety oraz aktualnej farmakoterapii. Na wielkość diurezy godzinowej mają wpływ między innymi: bilans płynowy, farmakoterapia, toczący się proces zapalny i zaburzenia elektrolitowe. Od kilku dekad prowadzone są intensywne poszukiwania wczesnych i niezależnych od innych czynników biomarkerów AKI (5). Proenkefalina A119-159 (PENK) jest jedną z cząsteczek podlegającą intensywnym badaniom w tym zakresie. PENK to mono-peptyd, filtrowany w kłębuszkach nerkowych, niepodlegający sekrecji, którego stężenie jest niezależne od wieku i masy mięśniowej. W metaanalizie z 2023 roku wykazano, że PENK posiada istotny potencjał jako wskaźnik wczesnego wykrywania AKI (6). Grupą szczególnego zainteresowania w kontekście wykorzystania PENK we wczesnym wykrywaniu AKI byli pacjenci leczeni w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) z powodu wstrząsu septycznego (7). W dotychczasowych badaniach wykazano również, że ten biomarker był niezależnym predyktorem skutecznego zakończenia terapii nerkozastępczych (ang. *renal replacement therapy*, RRT) (8). Dotychczasowe badania nad zastosowaniem PENK w okresie okołoperacyjnym dotyczyły grup pacjentów o małej liczebności, poddawanych zarówno zabiegom kardiochirurgicznym, jak i operacjom z zakresu chirurgii naczyniowej, czy też transplantacji wątroby (9–11). Dlatego też interesującym obszarem prowadzenia badań nad zastosowaniem nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek są grupy pacjentów poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym, narażonych *a priori* wieloczynnikowo na wystąpienie tego zespołu chorobowego.

Cel pracy: Celem cyklu prac było zbadanie przydatności klinicznej nowego biomarkera-proenkefaliny A 119-159 we wczesnej diagnostyce okołoperacyjnej ostrego uszkodzenia nerek (Publikacja 2. i 3.) oraz podsumowanie dotychczasowych publikacji dotyczących badań nad zastosowaniem PENK w różnych kontekstach klinicznych (Publikacja 1.).

Metodologia: Publikacje 2. i 3. oparte są na wynikach jednoośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego i przekrojowego badania przeprowadzonego w okresie od kwietnia 2022 r. do czerwca 2024 r. w Centralnym Szpitalu Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Projekt badawczy zatytułowany „Nowe panele biomarkerów oraz nauczanie maszynowe we wczesnym wykrywaniu ostrego uszkodzenia nerek” zakładał zbadanie możliwości zastosowania klinicznego nowych, wytypowanych biomarkerów uszkodzenia nerek. Do badania włączono 68. pacjentów poddanych planowym zabiegom EVAR. Zabieg i opieka pooperacyjna prowadzone były zgodnie ze standardową procedurą operacyjną (ang. *standard operating protocol*, SOP). Próbkę krwi do badania biomarkerów pobierano przed operacją oraz przez maksymalnie trzy kolejne doby. Oznaczenie osoczonego stężenia PENK metodą POCT wykonywano niezwłocznie po pobraniu w Sali Nadzoru Poznieczuleniowego (SNP). Pozostałą pobraną krew po odwirowaniu mrożono niezwłocznie w temp. -80 °C, a po skompletowaniu próbek całej kohorty dokonano analizy innych biomarkerów, w tym PENK metodą ELISA. W grupie badanych pacjentów zbierano dane demograficzne, antropometryczne, wywiad chorobowy, w tym stosowaną farmakoterapię oraz wyniki badań laboratoryjnych. Ryzyko zgonu w dniu zabiegu operacyjnego wyliczano na podstawie skali sekwencyjnej oceny niewydolności narządowej (ang. *sequential organ failure assessment*, SOFA) oraz skali do szacowania ryzyka zgonu (ang. *simplified acute physiology score*, SAPS). W trakcie pobytu w SNP do 72 godzin po zabiegu, prowadzono standardowe ciągłe monitorowanie funkcji życiowych oraz kontrolę parametrów laboratoryjnych. Ponadto raportowano w okresie pooperacyjnym: występowanie AKI, potrzeby farmakologicznego wspomaganie krążenia oraz przetaczania produktów krwiopochodnych. W ramach procedury follow-up przeprowadzano ankietę telefoniczną z pacjentami po 6. miesiącach od zakwalifikowania do badania, co stanowiło podstawę do oszacowania śmiertelności wczesnej i późnej.

Wyniki: Publikacja 2. była oparta na badaniu pilotażowym 34. pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do projektu badawczego. U 12 chorych (35%) rozpoznano AKI w okresie pooperacyjnym. Stężenie Proenkefaliny A119-159 oznaczanej metodą POCT korelowało ze

stężeniem sCr w surowicy krwi. Nie zaobserwowano wcześniejszego okołooperacyjnego wzrostu poziomów penKid w stosunku do wartości sCr.

Publikacja 3. opiera się na wynikach badania grupy 68 pacjentów. AKI w oparciu o kryteria KDIGO rozpoznano u 18 pacjentów (26,5%). Istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka rozwoju AKI były wiek oraz okołooperacyjne przetoczenia preparatów krwi. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji AKI z wczesną śmiertelnością ($p = .071$), w przeciwieństwie do sześciomiesięcznej śmiertelności, która w grupie bez AKI wynosiła odpowiednio 11,9%, a w grupie z AKI 50% ($p = .006$). Oznaczenia Proenkefaliny A119-159 metodą POCT (penKid) wykazało umiarkowaną zgodność z kryteriami rozpoznania AKI KDIGO (Gwet's $ACI = 0.52$, $p < .001$), w przeciwieństwie do oznaczeń PENK z użyciem metody ELISA, które wykazały minimalną zgodność (Gwet's $ACI = 0.10$, $p < .428$). PenKid charakteryzował się wysoką czułością diagnostyczną do 80%, przy umiarkowanej swoistości 51%, zaś wartość PPV pozostawała niska, a NPV wysoka przez cały czas pomiaru. Wykrywalność subklinicznego AKI (sAKI), na podstawie pooperacyjnego wzrostu stężenia penKid powyżej 80pmol/L, była wyższa niż rzeczywista częstość występowania późniejszego AKI we wszystkich punktach czasowych.

Wnioski:

Publikacja 2. i 3.: Wyniki badań przedstawione w Publikacjach 2. i 3. wskazują na potencjalną przydatność metody penKid w diagnostyce okołooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Należy jednak zauważyć, że nie potwierdzono, by zastosowanie penKid pozwalało na wcześniejszą diagnostykę AKI w porównaniu ze stężeniem sCr. Wysoka czułość metody oraz duża wartość predykcyjna ujemna (NPV) sugerują, że penKid może być użytecznym markerem do identyfikacji pacjentów o niskim ryzyku wystąpienia AKI. Natomiast umiarkowana specyficzność i niska wartość predykcyjna dodatnia (PPV) wskazują na konieczność ostrożnego stosowania penKid w prognozowaniu AKI, zwłaszcza biorąc pod uwagę jego tendencję do przeszacowywania ryzyka. Ograniczona liczebność grupy badanej w Publikacjach 2. i 3., typowa dla badań dotyczących wysoko specjalistycznych procedur, ogranicza moc statystyczną uzyskanych wyników. Mocną stroną przeprowadzonego badania jest zaś homogeniczność grupy, wynikająca z: jednolitego rodzaju wykonywanego zabiegu, zaangażowania jednego zespołu chirurgicznego oraz wystandaryzowanej opieki okołooperacyjnej.

Publikacja 1.:

Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego badań nad zastosowaniem proenkefaliny A119-151 w diagnostyce AKI wyciągnięto następujące wnioski:

Badania potwierdzają możliwość zastosowania proenkefaliny A 119-159 w różnych kontekstach klinicznych, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych w OIT. W przypadku zastosowania PENK w diagnostyce okołoperacyjnego AKI, postulowane są dalsze badania w tym zakresie z uwagi na małą liczebność grup badanych, potrzebę walidacji metody dla różnych grup chorych oraz obserwowane rozbieżności dotyczące możliwości wczesnej predykcji AKI przy zastosowaniu PENK.

3. Summary

Clinical Utility of Novel Biomarkers in the Perioperative Acute Kidney Injury

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a common and clinically significant postoperative complication (1). Particularly high risk of AKI occurs in procedures related to vascular surgery. It is estimated that in patients undergoing endovascular aortic repair (EVAR), nearly 40% develop AKI (2). Early recognition of postoperative AKI is crucial for implementing effective treatment and potential therapy modification to prevent further kidney damage. According to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines, traditional biomarkers of kidney injury such as serum creatinine (sCr) and hourly urine output (UOP) are the gold standards for diagnosis (3,4). Diagnosis of AKI based on these classic biomarkers is only possible in the later stages, when a significant portion of nephrons are damaged. Serum creatinine levels depend on many individual factors as well as disease-related factors: gender, age, muscle mass, diet, and current pharmacotherapy. Factors influencing hourly urine output include, among others: fluid balance, pharmacotherapy, ongoing inflammatory processes, and electrolyte disturbances. For several decades, intensive search has been conducted for early and independent biomarkers of AKI (5). Proenkephalin A119-159 (PENK) is one of the molecules undergoing intensive research in this area. PENK is a mono-peptide filtered in the glomeruli, not subjected to secretion, with a concentration independent of age and muscle mass. A 2023 meta-analysis demonstrated that PENK has a significant potential as an early detection marker for AKI (6). A group of particular interest in the context of using PENK for early AKI detection were patients treated in Intensive Care Units (ICU) due to septic shock (7). Previous studies also showed that this biomarker was an independent predictor of successful discontinuation of renal replacement therapy (RRT) (8). Existing studies regarding the use of PENK in the perioperative period involved small patient groups undergoing both cardiac surgery and vascular procedures, as well as liver transplantation(9–11). Therefore, an interesting area for further research is the verification of the potential of clinical utility of new biomarkers in diagnosing acute kidney injury in groups of patients with multi-factorial risk factors to develop this syndrome.

Aim of the study: The aim of this study was to assess the clinical value of the novel biomarker proenkephalin A119-159 for the early perioperative detection of acute kidney

injury (Publications 2. and 3.), as well as a summary of previous research publications on the application of PENK in various clinical contexts (publication 1.).

Methodology: Publications 2. and 3. are based on results from a single-centre, prospective, observational, cross-sectional study conducted from April 2022 to June 2024 at the Central Clinical Hospital of the Medical University of Warsaw. The research project titled “New biomarker panels and machine learning in early detection of acute kidney injury” aimed to assess the clinical applicability of newly selected kidney injury biomarkers. A total of 68 patients scheduled for planned EVAR procedures were included. The procedure and postoperative care were conducted according to standard operating procedures (SOP). Blood samples for biomarker analysis were collected preoperatively and for up to three subsequent days. Serum PENK levels were measured immediately after collection using POCT in the Post-Anesthesia Care Unit (PACU). Remaining blood samples were centrifuged and frozen immediately at -80°C, and after completing the cohort, other biomarkers, including PENK, were analyzed using ELISA. Demographic, anthropometric, medical history data, including current pharmacotherapy and laboratory results, were collected. The risk of death on the day of surgery was calculated based on the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS). During the hospital stay in PACU up to 72 hours post-surgery, standard continuous monitoring of vital functions and laboratory parameters was performed. Postoperative data included the occurrence of AKI, need for pharmacological circulatory support, and transfusion of blood products. Follow-up was conducted via telephone survey six months after inclusion to estimate early and late mortality.

Results:

Publication 2. was based on a pilot study of 34 patients initially qualified for the research project. AKI was diagnosed postoperatively in 12 patients (35%). The level of proenkephalin A119-159 measured by POCT correlated with serum sCr levels. No earlier perioperative increase in penKid levels compared to sCr was observed.

Publication 3. is based on results from a group of 68 patients. AKI according to KDIGO criteria was diagnosed in 18 patients (26.5%). Significant risk factors for developing AKI included age and perioperative transfusions of blood products. No statistically significant correlation was found between AKI and early mortality ($p = .071$), whereas six-month

mortality was significantly higher in the AKI group (50%) compared to the non-AKI group (11.9%) ($p = .006$). PenKid levels measured by POCT showed moderate agreement with KDIGO AKI criteria (Gwet's AC1 = 0.52, $p < .001$), whereas PENK measured by ELISA showed minimal agreement (Gwet's AC1 = 0.10, $p < .428$). PenKid demonstrated high diagnostic sensitivity up to 80%, with moderate specificity of 51%, while positive predictive value remained low and negative predictive value high throughout the measurement period. Subclinical AKI (sAKI), indicated by postoperative increases in penKid above 80 pmol/L, was more frequently detected than the actual incidence of later AKI at all time points.

Conclusions:

Publications 2. and 3.: The results presented in Publications 2. and 3. suggest that penKid has potential utility in the diagnosis of perioperative AKI. However, it was not confirmed that penKid allows earlier diagnosis of AKI compared to sCr levels. The high sensitivity and strong negative predictive value (NPV) imply that penKid could be useful for identifying patients at low risk of AKI. Conversely, moderate specificity and low positive predictive value (PPV) indicate that caution should be exercised when using penKid for AKI prognosis, especially considering its tendency to overestimate risk. The limited sample size in the studies from Publications 2. and 3., typical for research on highly specialised procedures, restricts the statistical power of the findings. A strength of the study is the homogeneity of the group, resulting from: a uniform type of procedure, involvement of one surgical team, and standardised perioperative care.

Publication 1.: A comprehensive review of current scientific literature assessing the application of proenkephalin A119-151 as a biomarker in the diagnosis of acute kidney injury (AKI) has yielded the following key findings:

Research supports the applicability of proenkephalin A 119-159 as a biomarker across various clinical scenarios, notably among patients admitted to intensive care units (ICUs). Regarding the use of PENK for diagnosing perioperative acute kidney injury (AKI), additional studies are warranted due to limited cohort sizes, the necessity of methodological validation across diverse patient populations, and reported inconsistencies in PENK's predictive accuracy for early AKI detection.

4. Wstęp

4.1. Okołooperacyjna ostra niewydolność nerek (AKI)

Ostre uszkodzenie nerek to częste i ciężkie powikłanie w okresie okołooperacyjnym, występujące u około 1/3 pacjentów poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym (1). Wartości te mogą być jednak niedoszacowane, m.in. ze względu na niekompletne raportowane dane w badaniach retrospektywnych dotyczące diurezy godzinowej, składowej definicji AKI wg KDIGO, zaniżając tym samym rozpoznawalność AKI (1,12). Występowanie AKI zwiększa śmiertelność okołooperacyjną, wydłuża czas hospitalizacji oraz niesie ze sobą ryzyko progresji w przewlekłą chorobę nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) (12,13). Ryzyko okołooperacyjnego AKI jest zmienne i zależy od wielu czynników związanych z rodzajem zabiegu, umiejętnościami zespołu chirurgicznego oraz stanem pacjenta i współistniejącymi chorobami przewlekłymi. Za zabiegi o podwyższonym ryzyku wystąpienia AKI uznaje się operacje z zakresu kardiochirurgii, chirurgii naczyniowej, chirurgii jamy brzusznej i transplantacyjnej (14,15). Cykl publikacji, na których opiera się rozprawa doktorska, dotyczy pacjentów poddawanych wewnątrznaczyniowym zabiegom naprawczym aorty (głównie FEVAR i BEVAR). Metoda operacyjna wymaga implantacji graftu do aorty oraz jego odgałęzień, w przypadku graftów rozgałęzionych i fenestrowanych i wiąże się z 38% ryzykiem pooperacyjnego AKI (2). W trakcie zabiegu wykonywane są liczne wewnątrznaczyniowe manipulacje na aorcie i tętnicach trzewnych, co zaburza przepływ krwi przez naczynia nerkowe. Istotny wpływ na perfuzję może mieć również śródoperacyjna utrata krwi oraz podaż dużej dawki kontrastu. Do czynników ryzyka AKI w zabiegach wewnątrznaczyniowych, które są zależne od pacjenta należą m.in. wiek oraz przedoperacyjna przewlekła choroba nerek (2,16). Czynniki ryzyka związanymi z procedurą są m.in: dawka podanego kontrastu, krwawienie śródoperacyjne, przetoczenia preparatów krwiopochodnych oraz przykrycie jednej z tętnic nerkowych graftem (17). Uwzględniając wysokie ryzyko wystąpienia niewydolności nerek towarzyszące zabiegom wewnątrznaczyniowym aorty, zasadnym jest wdrożenie standardów diagnostyki i opieki nad pacjentem z AKI (ang. *AKI Care Bundles*) (18). Skuteczność takiego rozwiązania została wykazana w międzynarodowych badaniach randomizowanych w zakresie zapobiegania występowania i progresji niewydolności nerek oraz w zmniejszeniu śmiertelności wewnątrzszpitalnej (19). Konieczne są dalsze badania mające na celu standaryzację protokołów postępowania oraz ich integrację z nowymi narzędziami diagnostycznymi, takimi jak biomarkery uszkodzenia nerek (20,21).

4.2. Klasyczne i nowe biomarkery AKI

Aktualna, powszechnie stosowana definicja AKI oparta jest na rekomendacjach KDIGO z 2012 roku. Do jej rozpoznania konieczna jest ocena dynamiki jednego z przyjętych parametrów diagnostycznych osocznego stężenia kreatyniny oraz diurezy godzinowej (3). Oba parametry, będące składową definicji AKI, mają istotne ograniczenia, zwłaszcza w dynamicznie zmieniających się okolicznościach okresu okołoperacyjnego. Stężenie osocznego kreatyniny to parametr stosowany w rozpoznawaniu niewydolności nerek od 90. lat (22). Jego wartość jest zależna od masy mięśniowej, stosowanej diety, wyniszczenia, bilansu płynowego oraz niewydolności wątroby (23). Podwyższony poziom osoczkowej kreatyniny jest późnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek. Wzrost sCr wskazuje na istotną destrukcję nefronów, powodującą znaczne upośledzenie szybkości przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR). Spadek diurezy godzinowej nie zawsze dobrze odzwierciedla funkcjonowanie nerek w okresie okołoperacyjnym. Zmiany objętości diurezy godzinowej mogą być wynikiem nieadekwatnej płynoterapii, odwodnienia lub stosowania leków diuretycznych (24). Ze względu na ograniczenia klasycznej diagnostyki AKI u pacjentów operowanych, od kilkunastu lat prowadzone są badania nad wczesnymi markerami uszkodzenia nerek, których wartość jest niezależna od wieku, diety czy masy mięśniowej (5). Grupa ekspertów Acute Disease Quality Initiative (ADQI) sugeruje połączenie rutynowej oceny wskaźników klinicznych z nowymi nerkowymi biomarkerami uszkodzenia ich funkcji, co umożliwi wczesną, przyłózkową diagnostykę AKI (25). Badano także możliwości diagnostyczne nowych biomarkerów w rozpoznawaniu subklinicznej niewydolności nerek, kiedy funkcja nerek jest jeszcze prawidłowa, ale doszło już do uszkodzenia nefronów (26).

Obecnie znanych jest kilkanaście nowych biomarkerów AKI, będących indykatorami uszkodzenia, utraty funkcji lub stresu oksydacyjnego nerek. Biomarkery badano w różnych kontekstach klinicznych, w zróżnicowanych grupach pacjentów. Tylko kilka z nich dopuszczono do zastosowania klinicznego.

Nowymi biomarkerami ostrego uszkodzenia nerek, które zbadano u pacjentów w opiece okołoperacyjnej są:

1. NGAL – *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (obojętnochłonna lipokalina związana z żelatynazą neutrofilii). To biomarker uszkodzenia kanalików nerkowych dopuszczony do użytku klinicznego. Jego możliwości predykcyjne wykazano w ostrym uszkodzeniu nerek w kardiochirurgii i transplantologii. Zastosowanie NGAL ogranicza duża zmienność w stężeniu w uogólnionym stanie zapalnym i przy współistniejącej wielochorobowości (27,28).
2. TIMP-2•IGFBP7 – *Tissue inhibitor of metalloprotease-2* (tkankowy inhibitor metaloproteinaz typu 2) and *insulin-like growth factor-binding protein 7* (białko 7 wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu). Jest to połączenie dwóch biomarkerów, dopuszczone do użytku klinicznego, które są uwalniane w odpowiedzi na stres oksydacyjny komórek nerkowych. Wykazano ich przydatność we wczesnym rozpoznawaniu pooperacyjnego AKI, jednak nie we wszystkich grupach chorych (26,29,30)
3. KIM-1 – *Kidney Injury Molecule-1* (transbłonowa glikoproteina typu 1). Biomarker uszkodzenia kanalików nerkowych. Wykazano jego zadowalającą czułość i swoistość w diagnostyce AKI o różnej etiologii (26).
4. L-FABP – *Liver-type fatty acid-binding protein* (wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe) – biomarker funkcjonalny – odpowiednik wyliczonego GFR. Badania wykazały możliwość jego zastosowania w celu wykluczenia okołooperacyjnego AKI (26,30).

W publikacjach dotyczących biomarkerów podkreśla się dalszą potrzebę walidacji badanych biomarkerów w odmiennych kontekstach klinicznych u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia AKI.

4.3. Proenkefalina A119-151 -zastosowanie kliniczne w AKI

Proenkefalina A 119-159 jest nowym biomarkerem ostrego uszkodzeń nerek, pełniącym rolę stabilnego substytutu endogennych opioidów, znanych jako enkefaliny. Dokładna rola i funkcja enkefalin w nerkach nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Aktualne badania sugerują potencjalną rolę regulacyjną tych cząsteczek w kontroli diurezy i natriurezy. Proenkefalina A119-159 należy do grupy tzw. biomarkerów funkcjonalnych i jest alternatywą dla kreatyniny w szacowaniu GFR (31). Enkefaliny mają krótki okres półtrwania wynoszący około 15 minut, jednakże PENK jest stabilna w materiale biologicznym do 48. godzin, filtrowana przez kłębuszki nerkowe i nie wiąże się z białkami osocza. Płeć i wiek nie mają wpływu na jej poziom

we krwi. Przydatność Proenkefaliny A119-159 została potwierdzona w diagnostyce ostrej niewydolności nerek (7) oraz w prognozowaniu skutecznego zakończenia dializoterapii u pacjentów we wstrząsie septycznym (8). Badania, przeprowadzone na pacjentach chirurgicznych i kardiochirurgicznych, wykazały korelację PENK z klasycznymi markerami AKI (10,11). Ponadto, obserwowany wzrost poziomu Proenkefaliny A119-159 pozwalał na wcześniejsze rozpoznawanie AKI w porównaniu do klasycznych biomarkerów (10).

Projekt badawczy, którego elementem są publikacje zawarte w rozprawie doktorskiej, dotyczył zastosowania nowych, zróżnicowanych w możliwościach diagnostycznych, biomarkerów AKI: Semaforiny-3A (SEMA-3A), Białka wiążącego retinol -4 (RBP-4), KIM-1, Netrin-1, TIMP-2•IGFBP7 oraz PENK. Wytypowanie Proenkefaliny A 119-159, spośród grupy pozostałych biomarkerów do cyklu publikacji, podyktowany był m.in. możliwością wykonania pomiarów tego markera różnymi metodami diagnostycznymi. Ponadto dopuszczenie do użytku klinicznego oznaczania stężenia PENK metodą POCT (penKid firmy Sphingotec) umożliwiło przetestowanie biomarkera w warunkach Sali Nadzoru Poznieczuleniewego. Zaś potwierdzenie przydatności gotowego narzędzia diagnostycznego byłoby niezwykle korzystne w opiece na pacjentem z grupy ryzyka rozwoju pooperacyjnego AKI.

4.4. Uzasadnienie wyboru prac do cyklu publikacji

W dotychczasowych publikacjach dotyczących wykorzystania PENK w diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek postulowano pogłębienie badań nad zastosowaniem tego biomarkera w praktyce klinicznej. Wskazywano na potrzebę przeprowadzenia badań obejmujących zróżnicowane grupy chorych.

Do stworzenia cyklu publikacji dotyczących badań nad zastosowaniem Proenkefaliny A119-159 w okresie okołoperacyjnym zachęcała rosnąca liczba przeprowadzanych zabiegów wysokospecjalistycznych, obarczonych wysokim ryzykiem AKI. Zaliczają się do nich procedury chirurgii naczyniowej, takie jak EVAR, wykonywane najczęściej u pacjentów w zaawansowanym wieku z wielochorobowością. Potwierdzenie skuteczności zastosowania jednego z nowych biomarkerów w identyfikacji chorych na początkowym etapie uszkodzenia nerek miałoby istotny wpływ na proces leczniczy.

Publikacja 2. znalazła się wśród pięciu publikacji nominowanych do nagrody Best Paper Awards 2024 czasopisma European Journal of Vascular and Endovascular Surgery (EJVES). EJVES jest najwyżej ocenianym czasopismem z dziedziny chirurgii naczyniowej od 9 lat. Ponadto artykuł był wyróżniony przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Nagrodą zespołową za osiągnięcia naukowe 1. Stopnia.

4.5. Osiągnięcie naukowe na tle dotychczasowego stanu wiedzy i nowatorski aspekt badania

Nowatorskie aspekty pracy doktorskiej obejmują:

1. Analizę danych.

W publikacjach przeanalizowano możliwości predykcyjne nowego biomarkera w wielu aspektach klinicznych, m. in. w diagnostyce AKI oraz subklinicznego AKI (definiowanego jako wzrost stężenia penKid w surowicy powyżej 80pmol/L poprzedzający znamieny wzrost sCr). Ponadto wskazano czynniki ryzyka ostrego uszkodzenia nerek zależne od pacjenta i procedury oraz wpływ AKI na śmiertelność.

2. Metodykę badania.

Przeprowadzono cykliczne, usystematyzowane badanie z zastosowaniem szybkiej diagnostyki point-of-care z użyciem penKid w Sali Nadzoru Poznieczuleniowego. Wyniki porównano z alternatywną metodą oznaczania PENK (PENK/ELISA).

3. Grupę badaną.

Kohorta pacjentów była liczniejsza w porównaniu do badanych wcześniej grup chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym. Badanie objęło jednolitą grupę badaną pod względem wykonywanej procedury, zespołu operacyjnego oraz opieki pooperacyjnej.

4. Aspekty praktyczne badania.

Wykazano możliwość zastosowania dostępnej metody POCT penKid w diagnostyce pooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek. Wskazano potencjalne zastosowania penKid, jako użytecznego narzędzia do identyfikacji pacjentów z niskim ryzykiem pooperacyjnego AKI.

5. Założenia i cel pracy

Założeniem cyklu publikacji, których dotyczy rozprawa było zbadanie przydatności klinicznej nowego biomarkera-proenkefaliny A 119-159 w diagnostyce point-of-care ostrej, okołoperacyjnej niewydolności nerek (Publikacja 2. i 3.), oraz podsumowanie dotychczasowych wyników badań nad zastosowaniem proenkefaliny A 119-159 w różnych kontekstach klinicznych (Publikacja 1.).

Postawiono następujące pytania badawcze:

1. Czy dynamika istotnych klinicznie zmian w stężeniu penKid w porównaniu do stężenia kreatyniny w surowicy, obserwowana jest wcześniej czy w tym samym czasie? Czy penKid umożliwia wcześniejsze rozpoznanie AKI? (Publikacja 2.)

2. Czy metody oznaczania stężenia PENK POCT penKid i metoda immunoenzymatyczna są równie dokładne? Czy mogą być alternatywną dla rozpoznawania AKI przy użyciu klasycznych biomarkerów (Publikacja 3.)?

3. Czy rozpoznanie subklinicznego AKI w oparciu o stężenie penKid jest powiązane z późniejszym rozwojem AKI w rozumieniu definicji KDIGO (Publikacja 3.)?

4. Jakie są istotne czynniki ryzyka rozwoju ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów poddawanych zabiegom wewnątrznaczyniowym? Czy wystąpienie pooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek ma wpływ na śmiertelność wczesną lub 6. miesięczną (Publikacja 3.)?

6. Publikacje

6.1. Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study.

Correspondence Section

Eur J Vasc Endovasc Surg (2024) 67, 1023–1024



RESEARCH LETTER

Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study

Paulina Walczak-Wieteska ^{a,*,†}, Konrad Zuzda ^{b,c,†}, Karolina Szczesna ^d, Joanna Ziętałowicz ^a, Paweł Andruszkiewicz ^a, Jolanta Małyško ^b

^a 2nd Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^b Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^c Doctoral School of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

^d SphingoTec GmbH, Hennigsdorf, Germany

Acute kidney injury (AKI) is a common organ dysfunction following aortic intervention and may be associated with worse outcomes.¹ The current definition of AKI is based on flawed parameters, namely serum creatinine (SCr) concentration and urine output, which could delay the diagnosis of AKI. Proenkephalin A 119–159 (penKid) is an endogenous monomeric peptide and is described as a novel and reliable biomarker of renal function, stable after collection, with a long half life *in vivo* and not affected by sex or inflammation.² This study aimed to assess the utility of penKid as an early biomarker for peri-operative AKI and worsening renal function following branched endovascular aortic repair (BEVAR).

This observational, cross sectional study was conducted between April and October 2022. Adult patients undergoing elective BEVAR were selected. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (Warsaw, Poland) (KB/100/2021) and all participants provided written informed consent. Blood samples were taken from arterial lines directly before and after the procedure for three consecutive days. penKid was measured immediately using IB10 sphingotest penKid (SphingoTec GmbH, Hennigsdorf, Germany), a rapid point of care immunoassay for *in vitro* quantitative determination of penKid. The lowest limit of detection of the immunoassay was 50 pmol/L. AKI was diagnosed based on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 criteria. Baseline variables were assessed. All *p* values and confidence intervals (CIs) were two sided, and a *p* value $\leq .050$ was considered statistically significant. Missing data were not replaced. For descriptive analysis, Fisher's exact test and Wilcoxon's test were used. Statistical analyses and data visualisation were conducted using R (R Version 4.1.2) and publicly available packages (including ggplot2).

Thirty-four patients, including 10 women (29%) and 24 men (71%), were recruited, all of whom underwent a

BEVAR procedure for thoraco-abdominal aortic aneurysm. SCr and penKid measurements were available for the three consecutive days for 33 patients. The primary outcome was AKI occurrence in the peri-operative period. Peri-operative AKI was detected in 12 patients (AKI group), whereas no AKI was detected in 22 patients (no AKI group). The median (interquartile range [IQR]) age of the study population was 72 (67, 78) years. The median (IQR) age was 78 (74, 84) years for the AKI group and 69.5 (65.5, 72.8) years for the no AKI group. On the first day of the study, scores for the severity of disease were calculated. The median (IQR) Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II was 26 (21.25, 28.25) in the AKI group and 20.5 (15, 22.75) in the no AKI group. Two patients had normal kidney function before the surgery, with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of > 90 mL/1.73m²/min, whereas the remaining 32 patients had impaired kidney function. Overall, the median (IQR) eGFR before the procedure was lower in the AKI group (41.5 [35.5, 67.5] mL/1.73m²/min) compared with the no AKI group (66.5 [55.75, 73.5] mL/1.73m²/min).

Overall median penKid values during the first, second, third, and fourth days were 103.1, 140.95, 109.5, and 120 pmol/L, respectively, in the AKI group and 85, 72.8, 62.9, and 57.4 pmol/L, respectively, in the no AKI group. Overall median SCr values during the first, second, third, and fourth days were 1.53, 1.99, 1.58, and 1.83 mg/dL, respectively, in the AKI group and 1.08, 1.06, 0.94, and 1.04 mg/dL, respectively, in the no AKI group (Table 1).

Spearman's rank correlation coefficient test (for both AKI and no AKI together) showed $\rho = 0.599$, corresponding to a moderate strength relationship between SCr and penKid ($p < .001$). Examining the significance of the measurement day and the correlation between SCr and penKid showed no significant influence of the measurement day ($p = .43$, two way ANOVA). The correlation strength was similar throughout the study (first day, $\rho = 0.429$; second day, $\rho = 0.68$; third day $\rho = 0.548$; and fourth day, $\rho = 0.795$). As a secondary outcome, worsening renal function within 48 hours was defined using SCr increase ≥ 0.3 mg/dL, showing median penKid values of 164.0, 201.1, 171.0, and 129.3 pmol/L, respectively, for those with worsening renal

[†] Paulina Walczak-Wieteska and Konrad Zuzda contributed equally to this work.

* Corresponding author. 2nd Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw, Building B, 1st floor, Banacha 1a St., 02-097 Warsaw, Poland. Tel.: +48 22 599 2002.

E-mail address: paulina.wieteska@gmail.com (Paulina Walczak-Wieteska).

X @sat_dna

Table 1. Peri-operative^{*} levels of proenkephalin A 119–159 (penKid) and serum creatinine in patients after branched endovascular aortic repair of a thoraco-abdominal aortic aneurysm with (n = 12) and without (n = 22) acute kidney injury

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
<i>penKid – pmol/L</i>				
Acute kidney injury	103.1 (91.1, 201.88)	140.95 (89.35, 288.5)	109.5 (69.83, 188.93)	120 (74, 129.5)
No acute kidney injury	85 (60.85, 93.9)	72.8 (25, 99.5)	62.9 (52.1, 85.4)	57.4 (25, 63.4)
<i>Serum Creatinine – mg/dL</i>				
Acute kidney injury	1.53 (1.18, 1.78)	1.99 (1.46, 2.2)	1.58 (1.43, 2.3)	1.83 (1.33, 2.76)
No acute kidney injury	1.08 (1.02, 1.19)	1.06 (0.9, 1.24)	0.94 (0.83, 1.06)	1.04 (0.91, 1.27)

Data are presented as median (interquartile range).

penKid = proenkephalin A 119–159; BEVAR = branched endovascular aortic repair.

* Pre-operatively (Day 1); post-procedural (Day 2); > 24 hours after BEVAR (Day 3); > 48 hours after BEVAR (Day 4).

function and 83.7, 72.0, 64.7, and 62.3 pmol/L, for those without. Based on the recently established $eGFR_{PENK-Crea}$ formula³ and the $eGFR_{CKD-EPI}$ formula, trajectories of $eGFR$ in AKI vs. no AKI groups were analysed over time. For AKI prediction, different area under the curve (AUC) values were calculated on Day 1. $AUC_{PENK-Crea}$ was 0.866 (95% CI 0.726 – 1.0; $p < .001$) and $AUC_{CKD-EPI}$ was 0.745 (95% CI 0.526 – 0.965; $p = .019$).

In this study, AKI was observed at a similar frequency compared with previously published data.^{1,4} penKid correlated well with SCr concentration, the current gold standard for determining AKI. Comparable data were observed in a study by Gombert *et al.*,⁵ although a prior peri-operative increase in penKid levels relative to creatinine values was not observed. This pilot study has limitations due to the small size of the patient group and single centre design. However, it comprised a homogeneous group whose peri-operative treatment followed an established, equal standard operating protocol. To determine the feasibility of penKid for early detection of peri-operative AKI and to implement it, further analysis and a larger population is required.

CONFLICTS OF INTEREST

KS is employed by SphingoTec GmbH (Hennigsdorf, Germany), a company that holds patent rights in and commercialises the penKid assay. IB10 sphingotest penKid was delivered free of charge by SphingoTec GmbH. All other authors declare that they have no competing interests.

FUNDING

This research was partly funded by the National Science Centre, Poland [2020/39/O/NZ5/02171].

ACKNOWLEDGEMENT

The authors are particularly grateful to Prof. Tomasz Jakimowicz (Department of General, Vascular, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland), who performed most of the surgical procedures mentioned in the study.

REFERENCES

- 1 Saratzis A, Nduwayo S, Sarafidis P, Sayers RD, Bown MJ. Renal function is the main predictor of acute kidney injury after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2016;31: 52–9.
- 2 Donato LJ, Meeusen JW, Lieske JC, Bergmann D, Sparwaßer A, Jaffe AS. Analytical performance of an immunoassay to measure proenkephalin. *Clin Biochem* 2018;58:72–7.
- 3 Beunders R, Donato L, van Groenendaal R, Arlt B, Carvalho C, Schulte J, et al. Using proenkephalin as a novel biomarker to estimate glomerular filtration rate [Abstract 001243]. In: ESICM LIVES 2021: Part 1. *ICMx* 2021;9(Suppl 1):14–5.
- 4 Sailer AM, Nelemans PJ, van Berlo C, Yazari O, de Haan MW, Fleischmann D, et al. Endovascular treatment of complex aortic aneurysms: prevalence of acute kidney injury and effect on long-term renal function. *Eur Radiol* 2016;26:1613–9.
- 5 Gombert A, Barbati M, Hartmann O, Schulte J, Simon T, Simon F. Proenkephalin A 119–159 may predict post-operative acute kidney injury and in hospital mortality following open or endovascular thoraco-abdominal aortic repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;60: 493–4.

Available online 12 March 2024

© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Vascular Surgery. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2024.01.084>

6.2. Proenkephalin A 119–159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods

Walczak-Wieteska et al.
Perioperative Medicine (2025) 14:66
<https://doi.org/10.1186/s13741-025-00553-5>

Perioperative Medicine

RESEARCH

Open Access



Proenkephalin A 119–159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods

Paulina Walczak-Wieteska¹, Konrad Zuzda^{2,3*}, Jolanta Małyszko² and Paweł Andruszkiewicz¹

Abstract

Background Acute kidney injury (AKI) remains a significant complication following endovascular aneurysm repair (EVAR). Current diagnostic methods often detect kidney damage too late for effective intervention. This study evaluated proenkephalin A 119–159 as an early AKI biomarker after EVAR procedures, comparing point-of-care testing with the ELISA method.

Methods Between April 2022 and June 2024, 68 patients undergoing elective EVAR were enrolled. Blood samples were collected preoperatively and for three consecutive postoperative days.

Results AKI was diagnosed according to the KDIGO criteria, with proenkephalin A 119–159 measured via point-of-care (penKid) testing and laboratory ELISA method. AKI occurred in 18 patients (26.5%). penKid showed a superior diagnostic performance to ELISA, demonstrating moderate agreement with KDIGO criteria (Gwet's AC1 = 0.52, $p < .001$). While penKid exhibited high sensitivity (80% day 1), specificity was moderate (51%). AKI patients had significantly higher median penKid levels (96.47 pmol/L vs 63.01 ng/mL, $p = .001$), longer hospital stays (12 vs 9 days, $p = .028$), and lower 6-month survival (50% vs 88.1%, $p = .006$).

Conclusions penKid testing shows promise as an early AKI biomarker following EVAR procedures, particularly for identifying low-risk AKI patients. However, its moderate specificity suggests it should complement existing clinical assessment tools rather than replace them. These findings support incorporating penKid monitoring into structured AKI care bundles for improved perioperative kidney outcomes.

Keywords Proenkephalin, PenKid, Biomarker, AKI, EVAR

*Correspondence:

Konrad Zuzda

konrad.zuzda@wum.edu.pl

¹ 2nd Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

² Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ Doctoral School of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland



© The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Background

Serum creatinine (SCr) has been the standard parameter for renal function (Losito 2023) for 90 years and has significant limitations. It is still an essential kidney parameter in perioperative and intensive care settings (Ronco et al. 2019; Bellomo et al. 2004). These flaws, including the delayed detection of renal dysfunction, have prompted the search for early biomarkers of acute kidney injury (AKI).

Proenkephalin A 119–159 (PENK) has emerged as a promising biomarker for AKI. This endogenous, monomeric peptide (Khorashadi et al. 2020; Beunders et al. 2017) maintains a stable concentration after collection, has a long in vivo half-life, and is independent of sex or age (Khorashadi et al. 2020). Studies have shown that elevated PENK plasma concentration correlates with the development of AKI in critical settings (Khorashadi et al. 2020; Ibrahim et al. 2022), with PENK preceding SCr increases in septic patients (Lin et al. 2023) and correlating with the severity of AKI (Caironi et al. 2018).

Postoperative AKI often complicates endovascular aneurysm repair (EVAR), with incidence rates up to 50% (Cucuruz et al. 2020; Saratzis et al. 2015; Saratzis et al. 2016). Risk factors include chronic kidney disease, atherosclerotic disease, and limited cardiovascular reserve (Saratzis et al. 2016). While PENK has been studied in various clinical settings, limited research exists (Gombert et al. 2020; Doukas et al. 2024; Walczak-Wieteska et al. 2024) on its use in vascular surgery. Our study is the first to compare the bedside PENK test with the ELISA laboratory method (PENK/ELISA) in EVAR procedures. We aimed to evaluate the PENK's utility as a predictive AKI biomarker in a perioperative setting and the incidence of sAKI in the EVAR population.

Methods

This single-center, prospective, observational, cross-sectional study was conducted between April 2022 and June 2024 at the Central Teaching Hospital, Medical University of Warsaw. We enrolled 68 patients undergoing elective fenestrated or branched EVAR procedures. The study received ethics committee approval (8/KBL/OIL/2019 and 53/KBL/OIL/2022), and all participants provided written informed consent.

Blood samples were collected from arterial lines preoperatively and for three consecutive postoperative days. For PENK/ELISA measurement, plasma was collected in EDTA tubes, centrifuged, and stored at -80°C . The generic PENK ELISA kit was used strictly following manufacturer guidelines. The assay sensitivity was 0.041 ng/mL (1.33 pmol/L), range 0.05–10 ng/mL (1.62–324.81 pmol/L), and intra-assay precision $<9\%$. AKI was diagnosed according to the *Kidney Disease: Improving*

Global Outcomes (KDIGO) 2012 criteria (Khwaja 2012). Following analogical studies, we defined subclinical AKI (sAKI) as a condition where penKid concentrations exceeded 80 pmol/L in the absence of an immediate rise in serum creatinine or fall in urine output that would meet standard KDIGO criteria (Dépret et al. 2020; Breidhardt et al. 2018). Point-of-care penKid was measured immediately with IB10 sphingotest[®] penKid[®] assay designed as a lateral flow test by SphingoTec GmbH, Hennigsdorf, Germany. The lowest detection limit of the immunoassay was 50 pmol/L.

We collected perioperative data, including demographics, medical history, and laboratory tests, and calculated the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) scores on surgery day. Patients were monitored for complications, including AKI, hemodynamic instability, the administration of vasopressors and blood products, and mortality through 6-month post-procedure. The current study set a significance level of $\alpha=0.05$, permitting a 5% likelihood of committing a type I error. Analyses were conducted using the R statistical language (version 4.3.3; R Core Team, 2024) on Windows 11 64 bit (build 22,631), using the publicly available packages (Appendix 1).

Results

The study involved 68 adult patients who underwent elective EVAR procedures. Two patients were excluded due to a single SCr measurement (before and after). The AKI occurrence referred to a cumulative occurrence for 3 days postoperative. Throughout observation, from the preoperative day to the third postoperative day, AKI occurred in 18 patients (26.5%) out of 66 following the AKI KDIGO criteria (Khwaja 2012).

The median age of the overall cohort (Table 1) was 70.5 years (IQR: 62.75–75.25). Patients in the AKI group were notably older, with a median age of 74.5 years (69.5–81.0), compared to 69.0 years (61.0–73.0) in the non-AKI group ($p=0.010$). The cohort included 25 women (36.8%) and 43 men (63.2%). A higher proportion of men (77.8%) was observed in the AKI group compared to the non-AKI group (58.3%), although this difference did not reach statistical significance ($p=0.144$). Regarding body mass index (BMI), the median BMI for the cohort was 26.08 kg/m² (24.31–29.58). There was no statistically significant difference in BMI between the AKI and non-AKI groups. SCr levels at baseline were significantly higher in the AKI group, with a median value of 1.39 mg/dL compared to 1.01 mg/dL in the non-AKI group ($p<0.001$).

Among the studied severity scores (Table 2), there is a notable distinction between the groups regarding the SAPS and SOFA scores. The SAPS score was elevated in the AKI group (median 6.49 vs. 3.72, $p=0.008$),

Table 1 Sociodemographic profile of the patient cohort, stratified by AKI occurrence

Characteristic	N	Overall cohort ^a	AKI occurrence		p ^c
			Yes n ₁ = 18 ^a	No n ₂ = 48 ^a	
Age, y	66	70.50 (62.75, 75.25)	74.50 (69.50, 81.00)	69.00 (61.00, 73.00)	.010
Gender	66				0.144 ^d
Female		24 (36.36%) ^b	4 (22.22%) ^b	20 (41.67%) ^b	
Male		42 (63.67%) ^b	14 (77.78%) ^b	28 (58.33%) ^b	
BMI, kg/m ²	66	26.08 (24.31, 29.58)	26.25 (24.98, 30.78)	26.27 (24.31, 29.58)	0.751

^a Median (Q1, Q3)^b n (%)^c Wilcoxon rank-sum test^d Pearson's chi-squared test

indicating that patients with AKI exhibited more severe physiological derangements. The SOFA score also differed significantly between the two groups, with a median of 6.40 in the non-AKI group and a much higher interquartile range in the AKI group, peaking at 20.20 ($p=0.048$). The need for transfusions was also markedly higher in the AKI group, with 83.33% of AKI patients receiving transfusions postoperatively, compared to 33.33% in the non-AKI group ($p<0.001$).

Regarding clinical outcomes, the duration of hospitalization was significantly longer in the AKI group, with a median of 12.0 days compared to 9.0 days in the non-AKI group ($p=0.028$). Importantly, in-hospital mortality was higher among patients with AKI, with 11.11% of AKI deceased patients during hospitalization compared

to no deaths in the non-AKI group. However, this difference did not reach statistical significance ($p=0.071$). The 6-month survival rate was significantly lower in the AKI group, with only 50.00% surviving at follow-up compared to 88.10% in the non-AKI group ($p=0.006$).

Table 3 illustrates the longitudinal trends of these markers. It summarizes the mean concentrations of the penKid and PENK for the overall cohort, stratified by AKI occurrence.

The penKid exhibited a highly significant difference between groups, with a median = 96.47 pmol/L (IQR: 74.38, 182.54) in the AKI group compared to median = 63.01 pmol/L (54.89, 78.60) in the non-AKI group ($p=0.001$). In contrast, PENK/ELISA approached significance ($p=0.057$), suggesting a potentially weaker association with AKI. The correlation between penKid and PENK/ELISA was also assessed with $\rho = -0.06$, indicating little to no association between these two markers.

Table 3 Mean concentrations of penKid and PENK over time for the overall cohort were stratified by AKI occurrence according to KDIGO criteria

Characteristic	N	Overall cohort	AKI occurrence		p ^b
			Yes n ₁ = 18 ^a	No n ₂ = 48 ^a	
Baseline — postoperative day 3					
penKid, pmol/L	66	69.83 (56.19, 93.55)	96.47 (74.38, 182.54)	63.01 (54.89, 78.60)	.001
PENK/ELISA pmol/L	66	44.50 (34.43, 72.76)	55.54 (40.28, 84.13)	40.93 (32.81, 61.39)	.057

^a Median (Q1, Q3)^b Wilcoxon rank-sum test**Table 2** Characteristics of perioperative critical care and outcome parameters of the study cohort, stratified by AKI occurrence

Characteristic	N	Overall cohort ^a	AKI occurrence		p ^c
			Yes n ₁ = 18 ^a	No n ₂ = 48 ^a	
SAPS %	66	3.95 (1.74, 5.82)	6.49 (3.13, 8.77)	3.72 (1.69, 4.67)	.008
SOFA %	66	6.40 (6.40, 9.85)	6.40 (6.40, 20.20)	6.40 (4.80, 6.40)	.048
Transfusion	66	31 (45.59%) ^b	15 (83.33%) ^b	16 (33.33%) ^b	<.001 ^e
Duration of hospitalization, days	66	9.00 (7.00, 11.25)	12.00 (8.25, 18.25)	9.00 (7.00, 11.00)	.028
Decease during hospitalization	66	2 (2.94%) ^b	2 (11.11%) ^b	0 (0) ^b	.071 ^d
Survival, Follow-Up 6 months	56	44 (78.57%) ^b	7 (50.00%) ^b	37 (88.10%) ^b	.006 ^e

^a Median (Q1, Q3)^b n (%)^c Wilcoxon rank-sum test^d Fisher's exact test^e Pearson's chi-squared test

Table 4 The agreement results between AKI diagnosis by KDIGO criteria and penKid and PENK

AKI biomarker	Gwet's AC1	SE	CI 95%	p
penKid	0.52	0.11	0.31–0.73	<.001
PENK/ELISA	0.10	0.12	–0.15–0.34	0.428

The results of the agreement between AKI diagnosis by KDIGO criteria and penKid and PENK/ELISA were assessed. Gwet's AC1 provided a more stable estimate than other metrics, particularly in the presence of imbalanced categories. penKid with a Gwet's AC1 = 0.52 ($p < 0.001$) with a confidence interval (CI 95%: 0.31–0.73) demonstrated moderate agreement with the KDIGO criteria (Table 4). Conversely, PENK/ELISA showed minimal agreement with the KDIGO criteria (AC1 = 0.10, $p = 0.428$).

Subclinical AKI criterion

penKid concentrations exceeding 80 pmol/L were interpreted as indicative of sAKI. To further evaluate the agreement between the predicted and observed classifications, Gwet's AC1 was calculated as a chance-corrected measure. McNemar's test determined the difference between cases where the penKid prediction did not match the observed AKI status — at each time point.

Additional metrics included prevalence, defined as the proportion of patients diagnosed with AKI at each postoperative time point based on creatinine levels, and the detection rate, which indicated the proportion of the total sample correctly identified as AKI cases by penKid. The detection prevalence represented the proportion of the total sample predicted to have AKI by proenkephalin, regardless of the diagnosis.

The overall accuracy of penKid for predicting sAKI varied slightly across the postoperative time points (Table 5). On day 1, the accuracy was 0.55 (95% CI: 0.43–0.68), increasing marginally to 0.57 (0.42–0.70) on day 2, and then returning to 0.55 (0.36–0.73) on day 3.

However, the no information rate (NIR) was higher than the observed accuracy at each time point, with values of 0.85 on day 1, 0.77 on day 2, and 0.61 on day 3.

The sensitivity of penKid — its ability to correctly identify patients who developed AKI, presented with values of 0.80 on day 1 and 0.75 on days 2 and 3. The specificity was moderate to low, remaining stable at 0.51 on days 1 and 2 and dropping to 0.42 on day 3. The positive predictive value (PPV) reflected the likelihood that a patient predicted to have sAKI develops AKI, with values of 0.23 on day 1, 0.31 on day 2, and 0.45 on day 3.

Gwet's AC1, a chance-corrected measure of agreement, demonstrated low values across all time points, with 0.18

Table 5 Performance metrics and the predictive capability of penKid levels (the predicted variable) for predicting the occurrence of AKI based on creatinine levels (the observed variable) at various postoperative time points

Performance metric	Postoperative time point		
	Day 1 (n = 65)	Day 2 (n = 53)	Day 3 (n = 31)
Accuracy (CI 95%)	0.55 (0.43–0.68)	0.57 (0.42–0.70)	0.55 (0.36–0.73)
No information rate (NIR)	0.85	0.77	0.61
p-value [accuracy > NIR]	1.000	1.000	0.82
Gwet AC1 (CI 95%)	0.18 (–0.08–0.45)	0.17 (–0.11–0.46)	0.10 (–0.27–0.46)
McNemar's test p-value	< 0.001	< 0.001	0.061
Sensitivity (AKI occurrence as positive class)	0.80	0.75	0.75
Specificity	0.51	0.51	0.42
Positive pred value	0.23	0.31	0.45
Negative prediction value	0.93	0.88	0.73
Prevalence	0.15	0.23	0.39
Detection rate	0.12	0.17	0.29
Detection prevalence	0.54	0.55	0.65
Balanced accuracy	0.65	0.63	0.59

n number of complete pairs of data, CI 95% confidence interval 95%

(95% CI: –0.08 to 0.45) on day 1, 0.17 (–0.11–0.46) on day 2, and 0.10 (–0.27–0.46) on day 3.

The prevalence of AKI increased as the postoperative period progressed, from 0.15 on day 1 to 0.23 on day 2 and 0.39 on day 3. This trend was consistent with clinical expectations, as AKI often develops in response to perioperative stress and physiological changes. The detection rate, which reflected the proportion of the total sample correctly identified as AKI cases by penKid, followed a similar pattern, increasing from 0.12 on day 1 to 0.17 on day 2 and 0.29 on day 3.

Discussion

Patient's cohort

In this single-center, prospective, cross-sectional, observational study involving a cohort of unselected patients following complex EVAR, the incidence of AKI was observed to be 26.5%. This occurrence was elevated compared to recently published research findings, reporting incidence rates up to 18% (Villa 2024; Finnesgard et al. 2023). These differences were attributed to several factors, including the type of surgery (elective versus emergency) and specific patient characteristics. The sociodemographic profile data suggested that older age may be a significant risk factor for AKI in this patient population (Tallgren et al. 2007; Saratzis et al. 2020). However, this is contrary to previously published data in the EVAR

group (Castagno et al. 2016). BMI did not demonstrate a strong association with the occurrence of AKI.

Patients with AKI had higher SAPS and SOFA scores. These findings reinforce the notion that AKI is associated with greater systemic organ dysfunction in the postoperative period. The patients who developed AKI were more likely to experience significant perioperative blood loss or other complications requiring transfusion, which could have contributed to or exacerbated renal injury due to hemodynamic instability (Staius 2017) or ischemia-reperfusion injury (Tiwari and Kapitsinou 2022). The prolonged hospitalization period reflects the more complicated recovery trajectory for patients with AKI, likely due to the need for advanced monitoring and supportive care. This suggests also that patients who developed AKI were in a more critical condition postoperatively.

PenKid robustness

The significant difference in median penKid concentration between AKI and non-AKI patients suggests that penKid is a robust marker for the early detection of AKI and may have substantial clinical utility in identifying patients developing AKI, especially at low risk. In contrast, PENK/ELISA approached lower significance, suggesting a potentially weaker association with AKI criteria. While this marker may still hold some value, its discriminative ability appears less robust.

Detection of AKI

penKid with a Gwet's $AC1 = 0.52$ demonstrated moderate agreement with the KDIGO criteria, indicating its potential utility as a reliable marker in clinical practice. Its relatively narrow confidence interval (CI 95%: 0.31–0.73) further supports its stability as a diagnostic tool for AKI. Conversely, PENK/ELISA showed minimal agreement with the KDIGO criteria with a confidence interval that spans negative values, suggesting that this biomarker may not be a reliable indicator of AKI compared to the KDIGO standard.

The penKid's sensitivity and ability to correctly identify patients who developed AKI were consistently high across all time points. This indicates that penKid was reliable in detecting AKI when it occurred, making it a valuable tool for identifying at-risk patients. However, the specificity was moderate to low, remaining stable at 0.51 on days 1 and 2 but dropping to 0.42 on day 3. This suggests that while penKid is sensitive to AKI occurrence, its ability to correctly identify patients who do not develop AKI is limited, particularly as time progresses. The decline in specificity on day 3 may indicate that penKid levels become less reliable for ruling out AKI in the later stages of the postoperative period.

penKid's was low across all time points (0.23 on day 1 to 0.45 on day 3). This indicates that a proportion of patients with an elevated penKid level may not ultimately develop AKI based on creatinine criteria, highlighting the risk of overestimating risk if the marker is used in isolation. However, the test's clinical strength lies in its consistently high negative predictive value (NPV), which was 0.93 on day 1 and remained high on subsequent days. This high NPV is clinically significant, as it allows for the confident identification of patients at a genuinely low risk of AKI. This feature enables more efficient allocation of postoperative resources, prevents unnecessary interventions, and allows monitoring to be focused on higher-risk patients.

Numerous studies have demonstrated that PENK can detect AKI with sensitivity comparable to or superior to that of other established biomarkers, such as Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2) $\times$ Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7). This makes it a valuable nephron injury biomarker (Marino et al. 2015; Gayat et al. 2018). Research suggests that PENK levels can reflect glomerular dysfunction and predict new-onset AKI, making it a potential game changer in managing kidney-related complications in intensive care (Schulte 2024) and postoperative settings (Gombert et al. 2020).

In critically ill patients, particularly those undergoing continuous renal replacement therapy, penKid levels have been associated with successful dialysis liberation (von Groote et al. 2022; von Groote et al. 2023; Tichy et al. 2024). Furthermore, the fact that hemodialysis calls do not remove PENK (Jakubowska et al. 2024) suggests that penKid serves as a diagnostic tool and may also provide prognostic insights regarding recovery from AKI.

Prediction of AKI

The variation in penKid's accuracy indicates that the predictive performance of penKid remains relatively consistent in the early postoperative period, albeit with moderate accuracy. The higher values of NIR than the observed accuracy at each time point suggest that the prediction of AKI purely based on penKid levels does not exceed the expected performance from random guessing, as reflected in the p -values (1.000 for days 1 and 2 and 0.82 for day 3). Therefore, while penKid showed some predictive potential, it did not significantly outperform chance in this cohort.

The low Gwet's $AC1$ values suggest that the agreement between penKid predictions and the observed AKI status is limited, and that corrections for chance agreement do not significantly improve the interpretation of proenkephalin's predictive ability. Moreover, McNemar's test

yielded statistically significant *p*-values on days 1 and 2 (both <0.001), indicating substantial differences between the predicted and observed classifications, with a trend toward systematic prediction errors. On day 3, however, McNemar's test *p*-value was 0.061, suggesting that by this time point, the systematic discrepancies between predictions and observed outcomes were less pronounced but still present.

Detection of subclinical AKI

The prevalence and detection rate results suggest that penKid becomes progressively more effective at identifying sAKI cases as the postoperative period advances. However, the detection prevalence (the proportion predicted to have AKI) was higher than the actual prevalence at all time points, reaching 0.65 on day 3, again indicating a potential overestimation of AKI risk by penKid. The balanced accuracy, which accounts for class imbalances by averaging sensitivity and specificity, remained moderate across all time points, with values of 0.65 on day 1, 0.63 on day 2, and 0.59 on day 3. This suggests that while penKid has some predictive value, it does not offer consistently strong performance, particularly as specificity declines over time.

The use of penKid as a biomarker for predicting sAKI in the early postoperative period showed promise, particularly in its high sensitivity and negative predictive value, which made it a valuable tool for identifying patients at low risk for AKI. However, the moderate accuracy, low specificity, and low PPV suggest that penKid should be used cautiously when predicting sAKI occurrence, particularly in light of its tendency to overestimate AKI risk.

Pathophysiological rationale for PENK's diagnostic accuracy

The robust performance of PENK as a biomarker for GFR and AKI is grounded in its physiological characteristics. PENK is a stable fragment derived from the precursor molecule proenkephalin A. Due to its small size and the fact that it is not bound to plasma proteins, PENK is freely and exclusively filtered by the renal glomeruli. Consequently, its plasma concentration is inversely correlated with the GFR. When GFR declines, as in AKI, the filtration of PENK is reduced, leading to its accumulation in the blood (Khorashadi et al. 2020).

The kidneys possess the highest density of delta opioid receptors outside of the central nervous system, and enkephalins, the biologically active peptides for which PENK is a stable surrogate, are thought to have a regulatory effect on renal function, including inducing diuresis and natriuresis. The elevated penKid levels observed during AKI could therefore result from both a decreased glomerular filtration and a simultaneous increase in the

production of enkephalins as part of a systemic stress response or a pathophysiological signalling process (Khorashadi et al. 2020).

PenKid as a part of AKI care bundles

While penKid has the potential to facilitate the early detection of AKI, particularly within the first 48 h after surgery, its use should be considered complementary rather than as a standalone solution. AKI care bundles are excellent examples of comprehensive management of this syndrome, using a structured approach and supplemental biomarkers like penKid. Care bundles have proven to reduce moderate to severe AKI (Schaubroeck et al. 2021). Considering penKid's predictive value, its limitations must be acknowledged to avoid overdiagnosis and unnecessary interventions. To evaluate the final penKid's feasibility in perioperative and intensive care settings, an investigation in RCT trials, preferably with a structured AKI bundle, is necessary.

Limitations and strengths of the study

This study has several limitations. First, we acknowledge the relatively small sample size, which is common in studies of highly specialized procedures and limits statistical power. However, the homogeneity of the cohort, with all procedures and perioperative care standardized and performed by a single team, helped to mitigate the limitations. Second, a generic PENK ELISA kit was used as the only standardized one which was available to our team. Our investigation included a possible sampling bias within the investigated population, as we did not measure with both methods. Finally, our diagnostic criteria for AKI did not include urine output. However, a previous study in a smaller EVAR population reported AKI occurrence using precise urine output recording with almost identical incidence (Saratzis et al. 2015).

More importantly, our data suggest that bedside tests such as penKid are reliable tools for identifying patients with low-risk AKI in a perioperative setting. The cohort was homogeneous, and perioperative management followed a uniformly applied standardized operating protocol. Additionally, we confirmed the superiority of bedside tests versus PENK/ELISA in AKI detection. Future studies could further evaluate the prognostic importance of changes in PENK levels in noncardiac surgery settings.

Conclusions

penKid shows promise as an early biomarker for risk stratification following complex EVAR. While its low PPV and moderate overall accuracy suggest it should not be used as a standalone diagnostic test, its high sensitivity and NPV make it a valuable tool for ruling out AKI in low-risk patients. Its primary utility lies in

its potential integration into structured AKI care bundles, where its early signal can complement clinical assessment and guide proactive management. Although penKid does not fundamentally alter AKI treatment, it supports a more personalized and timely approach.

Abbreviations

AC1	Gwet's AC1 agreement coefficient
AKI	Acute kidney injury
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EVAR	Endovascular aneurysm repair
IGFBP-7	Insulin-like growth factor-binding protein 7
IQR	Interquartile range
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NIR	No information rate
NPV	Negative predictive value
PENK	Proenkephalin A 119–159
POC	Point of care
PPV	Positive predictive value
RCT	Randomized controlled trial
RRT	Renal replacement therapy
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
Scr	Serum creatinine
sAKI	Subclinical acute kidney injury
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinases 2

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13741-025-00553-5>.

Supplementary Material: Appendix 1. Packages.

Acknowledgements

The authors are particularly grateful to Prof. Tomasz Jakimowicz (Department of General, Vascular, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland), who performed most of the surgical procedures mentioned in the study. Zuzanna Jakubowska, MD, PhD, helped prepare samples for five patients. Joanna Ziętalewicz, MD, helped with data collection.

Authors' contributions

Paulina Walczak-Wieteska: Writing – original draft, Writing – review & editing, Investigation, Conceptualisation, Data curation. Konrad Zuzda: Writing – original draft, Writing – review & editing, Conceptualisation, Data curation, Formal analysis. Paweł Andruszkiewicz: Writing – review & editing, Supervision. Jolanta Małyszko: Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Conceptualisation.

Funding

This research was partly funded by the National Science Centre, Poland, 2020/39/O/NZS/02171.

Data availability

The complete dataset used in this study has been deposited in the Zenodo repository (<https://doi.org/10.5281/zenodo.14827489>). This dataset is freely available for research purposes under a CC-BY 4.0 license.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study received the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw approval (8/KBL/OIL/2019 and 53/KBL/OIL/2022), and all participants provided written informed consent.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

While preparing this work, the authors corrected spelling and grammar using Grammarly service. After using this service, they reviewed and edited the content as needed and took full responsibility for the publication's content.

Received: 23 March 2025 Accepted: 12 June 2025

Published online: 04 July 2025

References

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30:33–7.
- Beunders R, Struck J, Wu AHB, et al. Proenkephalin (PENK) as a novel biomarker for kidney function. *Jml App Lab Med.* 2017;2:400–12.
- Breidhardt T, Jaeger C, Christ A, et al. Proenkephalin for the early detection of acute kidney injury in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e12999.
- Caironi P, Latini R, Struck J, et al. Circulating proenkephalin, acute kidney injury, and its improvement in patients with severe sepsis or shock. *Clin Chem.* 2018;64:1361–9.
- Castagno C, Varetto G, Quaglini S, et al. Acute kidney injury after open and endovascular elective repair for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016;64:928–933.e1.
- Cucuruz B, Kasprzak PM, Gallis K, et al. Midterm outcome of renal function after branched thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2020;71:1119–27.
- Dépret F, Hollinger A, Cariou A, et al. Incidence and outcome of subclinical acute kidney injury using penKid in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:822–9.
- Doukas P, Hartmann O, Arlt B, et al. The role of proenkephalin A 119–159 in the detection of acute kidney injury after open thoracoabdominal aortic repair. *Vasa.* 2024;53:61–7.
- Finnesgard EJ, Beck AW, Eagleton MJ, et al. Severity of acute kidney injury is associated with decreased survival after fenestrated and branched endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2023;78:892–901.
- Gayat E, Touchard C, Hollinger A, et al. Back-to-back comparison of penKID with NephroCheck® to predict acute kidney injury at admission in intensive care unit: a brief report. *Crit Care.* 2018;22:24.
- Gombert A, Barbati M, Hartmann O, et al. Proenkephalin A 119–159 may predict post-operative acute kidney injury and in hospital mortality following open or endovascular thoraco-abdominal aortic repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60:493–4.
- Ibrahim ME, Badr MIM, Abd El-Hassib DM, et al. Proenkephalin A119–159 as a biomarker of acute kidney injury in ICU patients with sepsis. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2022;89:4197–204.
- Jakubowska Z, Grycuk W, Matyszko J. P091 Proenkephalin concentration and its determinants in patients with end-stage kidney disease treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Hypertens.* 2024;42:e89.
- Khorashadi M, Beunders R, Pickers P, et al. Proenkephalin: a new biomarker for glomerular filtration rate and acute kidney injury. *Nephron.* 2020;144:655–61.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron.* 2012;120:c179–84.
- Lin L-C, Chuan M-H, Liu J-H, et al. Proenkephalin as a biomarker correlates with acute kidney injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care.* 2023;27:481.
- von Groote T, Albert F, Meersch M, et al. Proenkephalin A 119–159 predicts early and successful liberation from renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a post hoc analysis of the ELAIN trial. *Crit Care.* 2022;26:333.
- Losito A. History of creatinine clearance: tribute to a forerunner. *Clin Kidney J.* 2023;16(6):891–895. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad024>.
- Marino R, Struck J, Hartmann O, et al. Diagnostic and short-term prognostic utility of plasma pro-enkephalin (pro-ENK) for acute kidney injury in patients admitted with sepsis in the emergency department. *J Nephrol.* 2015;28:717–24.

- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *The Lancet*. 2019;394:1949–64.
- Saratzis A, Melas N, Mahmood A, et al. Incidence of acute kidney injury (AKI) after endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR) and impact on outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:534–40.
- Saratzis A, Nduwayo S, Sarafidis P, et al. Renal function is the main predictor of acute kidney injury after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*. 2016;31:52–9.
- Saratzis A, Joshi S, Benson RA, et al. Editor's choice – Acute kidney injury (AKI) in aortic intervention: findings from the Midlands Aortic Renal Injury (MARI) cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59:899–909.
- Walczak-Wieteska P, Zuzda K, Szczesna K, et al. Proenkephalin A 119–159, a possible early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: a single centre observational, cross sectional study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2024;00111–4(24):S1078–S884.
- Schaubroeck HA, Vargas D, Vandenberghe W, et al. Impact of AKI care bundles on kidney and patient outcomes in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2021;22:335.
- Schulte J, Dépret F, Hartmann O, et al. Intensive care and critical care medicine. Retrieved from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.10.11.24315291>.
- Tallgren M, Niemi T, Pöyhä R, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:550–5.
- Tichy J, Hausmann A, Lanzerstorfer J, et al. Prediction of successful liberation from continuous renal replacement therapy using a novel biomarker in patients with acute kidney injury after cardiac surgery—an observational trial. *UMS*. 2024;25:10873.
- von Groote T, Albert F, Meersch M, et al. Evaluation of proenkephalin A 119–159 for liberation from renal replacement therapy: an external, multicenter pilot study in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2023;27:276.
- Tiwari R, Kapitsinou PP. Role of endothelial prolyl-4-hydroxylase domain protein/hypoxia-inducible factor axis in acute kidney injury. *Nephron*. 2022;146:243–8.
- van Eps Statius RG, Nemeth B, Mairuhu RTA, et al. Determinants of acute kidney injury and renal function decline after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54:712–20.
- Villa F, Mozzetta G, Esposito D, Di Stefano L, Pratesi G, Pulli R, Angioletta D, Piffaretti G. Results of the Italian Collaborators for Evar Registry on acute kidney injury after elective endovascular aortic repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Endovasc Ther*. 2024;15266028241234277. <https://doi.org/10.1177/15266028241234277>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6.3. Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care - A Promising Biomarker or Merely Another Option?



Review

Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option?

Paulina Walczak-Wieteska ¹, Konrad Zuzda ^{2,3,*} , Jolanta Małyszko ² and Paweł Andruszkiewicz ¹

¹ 2nd Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland; paulina.walczak-wieteska@wum.edu.pl (P.W.-W.); pawel.andruszkiewicz@wum.edu.pl (P.A.)

² Department of Nephrology, Dialysis and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; jolanta.malyszko@wum.edu.pl

³ Doctoral School, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

* Correspondence: konrad.zuzda@wum.edu.pl

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a severe and prevalent syndrome, primarily observed in intensive care units (ICUs) and perioperative settings. The discovery of a new biomarker for kidney function and injury, capable of overcoming the limitations of traditional markers, has the potential to improve the diagnosis and management of AKI. Proenkephalin A 119–159 (PENK) has emerged as a novel biomarker for AKI and has been validated in various clinical settings. It has demonstrated a faster response to AKI compared to creatinine and has been shown to predict successful weaning from renal replacement therapy in the ICU. PENK has also shown promise as an AKI biomarker in perioperative patients. Additionally, PENK has been proven to be effective in estimating mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery, and those with traumatic brain injury or ischemic stroke. Incorporating PENK into a novel estimation of the glomerular filtration rate, referred to as the PENK-Crea equation, has yielded promising results.

Keywords: acute kidney injury; biomarker; proenkephalin



Citation: Walczak-Wieteska, P.; Zuzda, K.; Małyszko, J.; Andruszkiewicz, P. Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option? *Diagnostics* **2024**, *14*, 2364. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14212364>

Academic Editor: Giuseppe Stefano Netti

Received: 22 September 2024

Revised: 20 October 2024

Accepted: 22 October 2024

Published: 23 October 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Molecular and Physiological Background

Acute kidney injury (AKI) is a common clinical syndrome in perioperative care and intensive care units (ICUs). Its development is associated with increased morbidity and mortality, as well as a risk of progression to chronic kidney disease (CKD) [1]. Efforts to identify a highly sensitive and specific early biomarker for AKI detection have been ongoing for over two decades [2]. The gold standard for AKI diagnosis is based on decreased urine output (UOP) and elevated serum creatinine (SCr) levels. However, this approach has significant limitations, including delayed diagnosis and insufficient specificity. SCr levels can be influenced by fluctuating muscle mass, medication changes, diet, cachexia, and hydration status [3]. An increase in SCr indicates that nephron damage has already occurred and that the glomerular filtration rate (GFR) is significantly impaired [4]. Therefore, SCr levels do not accurately reflect current renal function, especially in cases of rapidly developing multi-organ failure or sepsis. Other biomarkers, such as Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C (CysC), can detect AKI earlier but also have considerable limitations. CysC can detect AKI up to two days before an increase in SCr [5,6], but its levels can be affected by age, gender, race, and inflammation [7]. NGAL levels rise 24–48 h before SCr levels increase. However, significant extrarenal secretion of NGAL may occur due to pre-existing CKD or systemic stress [8,9].

Proenkephalin (PENK) is a novel biomarker for kidney function and injury, serving as a stable surrogate for endogenous opioids known as enkephalins [10]. The terminology for the peptide “proenkephalin amino acid 119–159” varies in the literature, with terms such as proenkephalin A 119–159, proenkephalin, pro-ENK, pENK, or PENK used

interchangeably [10–12]. This review will standardize our references, using PENK for the peptide, preproenkephalin A for the precursor molecule, and the PENK gene for the corresponding gene.

Preproenkephalin A is a 267-amino acid peptide translated from the PENK gene. It is a precursor for the enkephalin family and cleaves into smaller peptides, including met-enkephalin, leu-enkephalin, and PENK [12]. Enkephalins function as endogenous opioids that interact with delta opioid receptors [13]. The largest number of these receptors are located in the central nervous system, followed by the kidneys [14]. The role and function of enkephalins in the kidneys are not fully understood, with possible regulation of diuresis and natriuresis [15]. While enkephalins have a short half-life of about 15 min, PENK is stable for 48 h, without sex or age impacting on its level [16]. PENK is filtrated by the glomeruli and is not bound by plasma proteins, making it a more practical compound for studying in routine practice [11,16].

2. PENK as a Functional Biomarker

A functional biomarker that accurately reflects the GFR and assesses kidney function should possess the following characteristics [17]. It should be predominantly eliminated from the bloodstream through glomerular filtration in the kidneys, with its levels primarily dependent on the kidneys' filtration capacity. After filtration, the ideal biomarker should not undergo significant secretion or reabsorption in the kidney tubules. This ensures that its concentration reflects glomerular filtration rather than tubular function. Furthermore, the biomarker's production and clearance should be independent of factors such as muscle mass, hydration status, or nutritional intake, which is essential to avoid inaccurate GFR estimations, particularly in critically ill patients. The biomarker should consistently perform well across diverse patient groups, including those with both stable and impaired kidney function. PENK has been proposed as a superior alternative to other biomarkers due to its glomerular filtration and minimal tubular influence [18].

From the international multicenter study by Beunders et al. [4] was developed a new equation to estimate the glomerular filtration rate (eGFR) using PENK, called the PENK-Crea equation. The study found that the PENK-Crea equation outperformed the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations in estimating the GFR. The PENK-Crea equation performed similarly to the 2021 CKD-EPI equation. The study included 1354 patients with both stable and unstable kidney function, with the actual GFR measured using the iothexol or iohalamate clearance methods. The researchers also concluded that adding sex and race variables to the PENK-Crea equation did not improve its accuracy.

3. PENK in AKI

3.1. Prediction of AKI

Multiple studies have identified PENK as an early indicator of AKI in various patient populations. A 2023 meta-analysis [19] concluded that PENK shows promise as a biomarker for the early prediction of AKI, with a cutoff value of 57.3 pmol/L. Furthermore, analyses revealed that patients with lower PENK levels were at a significantly reduced risk of developing AKI. The authors also noted that results from two studies suggest that serial PENK measurements, rather than a single baseline measurement, may serve as a more reliable indicator of AKI development. However, it is important to note that the studies included in this meta-analysis were limited in number and involved different patient cohorts (septic, postoperative, and CKD). The effectiveness of PENK as an early biomarker for AKI varied among these groups. Using PENK as an early indicator of AKI may lead to a higher rate of false positive results in populations with heart failure and hypertension, and it may not be the most optimal biomarker for these groups. Additionally, it is worth mentioning that different methods of PENK analysis were used across the studies. Nine studies used immunoluminometric assays, one employed an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and one did not specify the method used (Table 1).

Table 1. Overview of studies evaluating the application of PENK in the AKI diagnosis.

Author	Patients (n)	Population	Males	Age [Median]	AKI [%]	PENK ⁴
Beunders et al. [4]	1354	mixed	59%	48–68	N/A	once
Marino et al. [11]	101	ED ³	61%	78	49%	once
Hollinger et al. [12]	583	ICU	63%	66	62%	once
Beunders et al. [20]	23	ICU ¹	65%	63	52%	multiple
Rosenqvist et al. [21]	588	ICU	51%	73	16%	once
Caironi et al. [22]	895	ICU	58%	70	28%	multiple
Depret et al. [23]	2004	ICU	65%	63	47%	once
Depret et al. [23]	583	ICU	62%	66	62%	once
Breidthardt et al. [24]	111	CKD ²	69%	77	7%	multiple
Doukas et al. [25]	36	elective surgery	69%	56	33%	multiple
Gombert et al. [26]	33	elective surgery	52%	63	52%	multiple
Walczak-Wieteska et al. [27]	34	elective surgery	71%	78	35%	multiple
Lima et al. [28]	57	elective surgery	61%	58	88%	multiple
Hill et al. [29]	136	elective surgery	64%	66	13%	multiple
Mossanen et al. [30]	107	elective surgery	77%	69	20%	multiple
van Groote et al. [31]	369	ICU	67%	69	100%	multiple
van Groote et al. [32]	210	ICU	63%	70	100%	multiple
Frigyasi et al. [33]	1978	ICU	61%	66	N/A ⁵	multiple
Jantti et al. [34]	154	ED	74%	66	31%	multiple
Liu et al. [35]	42	ICU	N/A	N/A	38%	once

¹ ICU—intensive care unit, ² CKD—chronic kidney disease, ³ ED—emergency department, ⁴ PENK—Proenkephalin A 119–159 measurement, ⁵ Not-applicable.

3.2. PENK in Septic AKI

The accuracy of diagnosing AKI in sepsis based on SCr is significantly reduced due to decreased creatinine production and increased blood volume resulting from intensive fluid therapy. Two studies [4,20] involving over 1000 ICU patients in septic shock demonstrated that serum PENK measurement is a reliable indicator of the actual GFR. This has been validated by comparing the PENK levels to iohexol plasma clearance, a more precise and reliable method of measuring the GFR than SCr-based assessments alone. As a result of these studies, a new eGFR equation based on PENK was developed and validated. PENK proved to be more accurate and provided results faster than the previously used methods. This was confirmed by a large, prospective, international study, *The Kidney in Sepsis and Septic Shock* (Kid-SSS) [12]. The Kid-SSS study was conducted across 24 centers in five European countries to investigate the association between PENK levels, AKI, and worsening renal function (WRF) in ICU patients with severe sepsis or septic shock. The study concluded that the PENK levels upon admission correlated with the occurrence of AKI and WRF in septic patients. PENK was significantly elevated in the patients with persistent AKI (53 pmol/L vs. 133 pmol/L) and WRF (70 pmol/L vs. 174 pmol/L) after adjusting for confounding factors. An increase in the PENK levels preceded the elevation of serum creatinine in WRF and was associated with lower levels during renal recovery.

Another single-center observational study conducted on 644 septic patients [21] demonstrated that a single measurement of PENK had predictive value for AKI. However, the association between PENK and AKI was not independent of the eGFR at admission, which was expected, as SCr, by definition, contributes to the AKI endpoint. The study also

found that PENK was a better predictor of the 28-day mortality compared to eGFR and was independently associated with the severity of multiple organ failure (MOF).

The results from the ALBIOS multicenter randomized trial [22], involving 956 patients with severe sepsis or septic shock admitted to Italian ICUs, showed that the serum PENK levels were proportional to the severity of renal dysfunction and independently predicted short-term incident AKI. Another study investigated the utility of PENK in identifying septic patients with subclinical AKI (sAKI). A prospective observational study by Dépret et al. [23] measured the PENK levels upon ICU admission and found that 11.7% to 17.5% of the patients had sAKI, defined as a PENK level above 80 pmol/L in patients not meeting the AKI criteria based on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. An important finding was that mortality in the patients with sAKI was higher than in those without sAKI and similar to that of the patients meeting the KDIGO criteria for AKI. PENK thus enabled the identification of subpopulations with an intermediate risk of death.

3.3. Contrast-Induced AKI

Contrast-induced AKI (CI-AKI) is characterized by a decline in kidney function following the administration of contrast media, in the absence of other conditions that could explain kidney failure [24]. CKD is a major risk factor for CI-AKI development [36]. Given that the pathophysiology of CI-AKI remains poorly understood [37] and there is no consensus on preventive strategies, early biomarker detection would be highly beneficial. The efficacy of PENK measurement for early AKI diagnosis was investigated in a multicenter randomized trial [24] involving CKD patients undergoing contrast-enhanced radiological procedures. The study's results revealed that the baseline PENK levels before contrast administration were significantly correlated with stable kidney function post-procedure. However, the baseline PENK and SCr levels were similar between the patients with and without CI-AKI and did not predict subsequent CI-AKI. In serial measurements, the PENK levels increased significantly after contrast administration in patients who developed CI-AKI (also termed creatinine-blind AKI). It has been suggested that monitoring PENK over time may be more effective in detecting CI-AKI compared to repeated SCr measurements. Changes in PENK levels (Δ PENK) may enable the earlier detection of AKI that cannot be identified through SCr alone. Δ PENK has been shown to accurately detect creatinine-blind AKI up to 24 h before changes in SCr are observable.

3.4. PENK in Perioperative Non-Cardiac Surgery Setting

Several studies have explored the clinical application of PENK in predicting AKI among patients undergoing non-cardiac surgery. While studies on septic patients typically involve large cohorts, those focusing on perioperative patients tend to be smaller and more homogeneous, often including fewer than 100 participants and concentrating on specific surgical procedures. Most research has focused on open and endovascular aortic aneurysm repair (EVAR). Intraoperative stent graft implantation in the aorta with branches to the renal arteries, superior mesenteric artery, and celiac trunk may induce temporary impairment of renal perfusion. Patient comorbidities, such as CKD, severe atherosclerosis, or insufficient cardiovascular reserve, have also been identified as risk factors for AKI following EVAR [38]. Novel biomarkers like PENK may aid in identifying imminent kidney function decline and guide the initiation of targeted therapy. Doukas et al. [25], in a prospective observational study of patients undergoing open thoracoabdominal aortic aneurysm (TAAA) repair, found a strong correlation between elevated PENK levels and AKI requiring renal replacement therapy (RRT) within 12 h postoperatively.

A similar significant correlation between preoperative PENK levels and AKI was found in the study by Gombert et al. [26], which examined 33 patients before and after elective open or endovascular TAAA repair. PENK significantly correlated with AKI occurrence within 48 h postoperatively. In a pilot study conducted by Walczak-Wieteska et al. [27] on 34 patients undergoing elective branched EVAR (BEVAR), the PENK levels

were found to correlate with the SCr levels. However, no earlier perioperative increase in PENK levels relative to creatinine was observed.

Lima et al. [28] conducted a study on 57 patients who underwent liver transplant procedures. They found that PENK was an independent predictor of severe AKI and detected AKI 48 h earlier than SCr.

Although studies support the efficacy of PENK as a biomarker for perioperative AKI, discrepancies exist regarding whether the PENK levels increase earlier than creatinine levels in the perioperative period. Given that all these studies involved small patient cohorts, it seems prudent to increase the sample size and broaden the range of surgical procedures studied.

3.5. PENK in Cardiac Surgery Setting

A new application of PENK has been evaluated in cardiac surgery patients at high risk of postoperative shock and subsequent AKI, requiring renal replacement therapy (RRT) and resulting in prolonged ICU stays. To enhance the current formula for estimating the risk of perioperative complications, the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) was augmented with PENK as a predictive biomarker. Hall et al. [29] demonstrated that incorporating PENK into EuroSCORE II to predict an ICU length of stay (ICU LOS) >24 h and ICU LOS >24 h plus mortality yielded statistically significant results, with measurements taken at the end of cardiopulmonary bypass (CPB) and 24 h postoperatively. The highest Area Under the Curve (AUC) was observed when combining EuroSCORE II with PENK measured 24 h after surgery, indicating significant additional value ($p < 0.05$). This study, along with two others on cardiac surgery patients, reported significantly higher preoperative PENK levels in patients who developed perioperative AKI compared to those who did not [29,30,39]. Moreover, the PENK levels were found to correlate with pre-existing CKD, the incidence and severity of AKI, and the requirement for RRT [29,30]. Notably, several studies observed a decrease in the circulating PENK levels over time during and after open-heart surgery, likely due to changes in volume status, intraoperative cardiac arrest, and hypothermia. Despite the promising results, further study and validation of the modified EuroSCORE II are needed due to the small sample sizes. PENK has shown potential as a predictor of mortality and has added significant prognostic value to EuroSCORE II for risk stratification.

3.6. PENK in Liberation from Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients

RRT is a common and necessary intervention in critically ill patients with AKI. Assessing kidney function during continuous dialysis is challenging when relying solely on laboratory parameters, as the only available measure is urine output, which has low sensitivity and lacks robust validation studies [40]. A post hoc analysis of the ELAINE monocentric trial, which included 210 ICU patients, primarily those undergoing cardiac surgery [31], measured the PENK levels three days after the initiation of RRT. The analysis demonstrated that PENK could predict early and successful weaning from RRT in critically ill patients with AKI. To validate these findings, data and plasma samples from the randomized controlled multicenter RICH trial were used [32]. This trial enrolled 596 critically ill patients with AKI requiring continuous RRT. Blood samples were collected before RRT initiation and on the third day of therapy. Patients with low pre-RRT PENK levels at the start of RRT were more likely to be successfully weaned off RRT earlier compared to those with high pre-RRT PENK levels. Additionally, low PENK concentrations on the third day were associated with the successful discontinuation of RRT. These findings align with the authors' hypothesis that low PENK levels indicate preserved baseline renal function, even in patients meeting KDIGO criteria for AKI. Furthermore, the analysis revealed that among patients who received early versus late RRT, those with high pre-RRT PENK levels were more likely to be successfully weaned off RRT sooner when they were in the "early RRT initiation" group. The results of this randomized trial suggest that proenkephalin may be a valuable tool for identifying patients who could benefit from early RRT.

3.7. PENK in Prediction of Mortality and Morbidity

The mortality risk at ICU admission is evaluated using simplified scoring systems. One such scale, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 3 (SAPS-3), is based on classic laboratory measurements, physiological parameters, and comorbidities, and has been validated as a reliable prognostic model for clinical use [41]. Modern biomarkers could be integrated into this scale or used as independent predictors of mortality and morbidity. Several studies have assessed the utility of PENK in this context [42]. These studies have included patients from various cohorts, not limited to those with AKI, and have leveraged the biomarker's tissue specificity, as proenkephalin receptors are found in the nervous system, blood vessels, and kidneys. For instance, the concentration of PENK in cerebrospinal fluid is 100 times higher than in serum [10]. PENK has been shown to be elevated in ischemic stroke, correlating with the severity of brain injury, and may predict mortality in the acute phase of ischemic stroke [43]. Moreover, PENK has been identified as an independent prognostic marker for both early and six-month mortality after severe traumatic brain injury [44]. In a mixed ICU population, including patients with sepsis, cardiac arrest, and trauma, the PENK levels measured at admission correlated with the 30-day mortality and neurological dysfunction [23]. Elevated PENK levels at ICU discharge were also associated with poor one-year outcomes, even in patients with normal serum creatinine levels at discharge [45].

Among septic patients, elevated PENK levels were correlated with cardiovascular failure. Furthermore, the PENK levels were associated with renal dysfunction on the second day, as measured by the renal component of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score [33]. A study examining mortality in patients who did not meet the KDIGO criteria for AKI revealed additional findings. Research investigating the association between PENK and the incidence of subclinical AKI (sAKI) in septic ICU patients [23] found that patients with sAKI had similar mortality rates to those without AKI (Table 2).

Table 2. Summary of PENK concentrations across various clinical settings and outcomes.

Authors	Setting	PENK (pmol/L)	Outcome	Type ⁴
Doukas et al. [25]	Surgical	93.9	AKI in first 12 h	Observed
Walczak-Wieteska et al. [27]	Surgical	140.95	AKI in first 24 h	Observed
Lima et al. [28]	Surgical	90.16	Mild AKI	Observed
Mossanen et al. [30]	Surgical	96	AKI	Observed
Liu et al. [35]	ICU ¹	229.2	Septic AKI	Observed
Frigyesi et al. [33]	ICU	103	Sepsis	Observed
von Groote et al. [31]	ICU	89	Liberation from RRT	Calculated
von Groote et al. [32]	ICU	89	Liberation from RRT	Calculated
Hollinger et al. [12]	ICU	84.1	Increased mortality	Calculated
Jäntti et al. [34]	ED ²	84.4	Increased mortality	Calculated
Liu et al. [35]	ICU	66.97	Prediction of AKI	Calculated
Rosenqvist et al. [21]	ICU	>100	Renal events	Defined
Dépret et al. [23]	ICU	>80	sAKI	Defined
Breidhardt et al. [24]	CKD ³	>80	sAKI	Defined

¹ ICU—intensive care unit, ² ED—emergency department, ³ CKD—chronic kidney disease, ⁴ Type. Observed as cumulative median. Calculated value to describe predictive indicator. Defined PENK concentration before the study.

4. PENK in Children

A 2020 study [46] examined the utility of PENK as a biomarker for AKI in children. The authors established reference values for PENK in healthy children under one year of

age. They then compared the PENK levels in critically ill infants with and without AKI and assessed PENK's performance in relation to the established AKI biomarkers CysC and β -trace protein (BTP). The study found that the PENK levels in 100 healthy infants remained stable during their first year of life, with a median level of 517.3 pmol/L, which was significantly higher than the PENK levels observed in adults. In 91 critically ill infants, the median PENK levels were significantly higher in those with AKI compared to those without. Furthermore, PENK demonstrated a potentially greater accuracy than CysC and BTP in diagnosing AKI within the first 24 h after intubation. The authors concluded that PENK is a promising biomarker for pediatric AKI, emphasizing the necessity of age-normalized reference values for accurate diagnosis. The study by Smeets et al. [47], which included 97 patients aged 0–18 years, found that the PENK levels were age-dependent, reaching adult values around two years of age. Additionally, PENK outperformed SCr and CysC in correlating with GFR, particularly in children older than one month. While a PENK-based eGFR equation for children is not yet available, the study suggests its potential for more accurate GFR estimation and AKI diagnosis in children.

5. PENK Combined with Other AKI Biomarkers

Jäntti et al. [34] measured the plasma PENK and NGAL levels in 154 patients with cardiogenic shock as part of the prospective CardShock study. High levels of PENK and NGAL at baseline were independently associated with AKI. Moreover, elevated levels of PENK and NGAL at 24 h were strong and independent predictors of the 90-day mortality.

The study by Gayat et al. [48] compared PENK with a combination of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 and Insulin-like Growth Factor-binding Protein 7 (TIMP2xIGFBP7) to predict AKI in ICU settings. Both PENK and TIMP2xIGFBP7 were measured upon ICU admission in the plasma and urine. It was found that the PENK and TIMP2xIGFBP7 levels at admission correlated with the severity of AKI. However, PENK, as a filtration marker, demonstrated a significantly stronger correlation with AKI. Elevated PENK levels predicted the need for RRT more accurately than elevated TIMP2xIGFBP7 levels. Liu et al. [35] prospectively evaluated the predictive value of the plasma PENK and adrenomedullin levels for septic AKI, comparing them to other candidate biomarkers such as NGAL, CysC, kidney injury molecule-1, and interleukin-18 in 42 septic patients in the ICU. The study revealed a significant predictive value for PENK and adrenomedullin in predicting AKI in septic patients.

sAKI is common among ICU patients. Stage 1S AKI has been proposed as part of a new definition to reflect a subclinical syndrome, characterized by elevated biomarkers without a rise in SCr [49]. sAKI is associated with poor outcomes, including mortality rates comparable to those of clinically evident AKI. An analysis conducted by Boutin et al. of the urinary peptides NGAL, CysC, PENK, and liver fatty acid-binding protein (LFABP) in an extensive study of 1154 patients revealed similar pathological pathways in both sAKI and AKI, primarily involving inflammation, hemolysis, and endothelial dysfunction [50]. Notably, the presence of multiple positive biomarkers in patients without AKI was strongly correlated with an increased risk of death within one year. The study suggested that combining kidney biomarkers could enhance the early diagnosis and treatment of AKI, potentially improving patient outcomes.

6. Conclusions

Numerous studies focused on perioperative and critically ill cohorts of patients have demonstrated that PENK is a useful and precise functional biomarker of AKI. Sequential PENK assays provide the most accurate results and offer high sensitivity in detecting AKI. Additionally, PENK has been proven to be helpful in the prediction of patient mortality. Finally, due to its role as a biomarker for glomerular filtration, it could also be utilized to calculate a new eGFR formula.

Author Contributions: Conceptualization, J.M., P.A., K.Z. and P.W.-W.; resources, P.W.-W. and K.Z.; writing—original draft preparation, P.W.-W. and K.Z.; writing—review and editing P.W.-W., K.Z., J.M. and P.A.; visualization, K.Z.; supervision, J.M. and P.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Coca, S.G.; Singanamala, S.; Parikh, C.R. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int.* **2012**, *81*, 442–448. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Vanmassenhove, J.; Vanholder, R.; Nagler, E.; Van Biesen, W. Urinary and Serum Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury: An in-Depth Review of the Literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2013**, *28*, 254–273. [\[CrossRef\]](#)
3. De Rosa, S.; Greco, M.; Rauseo, M.; Annetta, M.G. The Good, the Bad, and the Serum Creatinine: Exploring the Effect of Muscle Mass and Nutrition. *Blood Purif.* **2023**, *52*, 775–785. [\[CrossRef\]](#)
4. Beunders, R.; Donato, L.J.; van Groenendaal, R.; Arlt, B.; Carvalho-Wodarz, C.; Schulte, J.; Coolen, A.C.; Lieske, J.C.; Meeusen, J.W.; Jaffe, A.S.; et al. Assessing GFR With Proenkephalin. *Kidney Int. Rep.* **2023**, *8*, 2345–2355. [\[CrossRef\]](#)
5. Zhang, Z.; Lu, B.; Sheng, X.; Jin, N. Cystatin C in Prediction of Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **2011**, *58*, 356–365. [\[CrossRef\]](#)
6. Gharaibeh, K.A.; Hamadah, A.M.; El-Zoghby, Z.M.; Lieske, J.C.; Larson, T.S.; Leung, N. Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Rep.* **2018**, *3*, 337–342. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Greene, T.; Li, L.; Beck, G.J.; Joffe, M.M.; Froissart, M.; Kusek, J.W.; Zhang, Y.; Coresh, J.; et al. Factors Other than Glomerular Filtration Rate Affect Serum Cystatin C Levels. *Kidney Int.* **2009**, *75*, 652–660. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Haase, M.; Bellomo, R.; Devarajan, P.; Schlattmann, P.; Haase-Fielitz, A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **2009**, *54*, 1012–1024. [\[CrossRef\]](#)
9. Mårtensson, J.; Bellomo, R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* **2014**, *37*, 304–310. [\[CrossRef\]](#)
10. Ernst, A.; Köhrle, J.; Bergmann, A. Proenkephalin A 119–159, a Stable Proenkephalin A Precursor Fragment Identified in Human Circulation. *Peptides* **2006**, *27*, 1835–1840. [\[CrossRef\]](#)
11. Marino, R.; Struck, J.; Hartmann, O.; Maisel, A.S.; Rehfeldt, M.; Magrini, L.; Melander, O.; Bergmann, A.; Di Somma, S. Diagnostic and Short-Term Prognostic Utility of Plasma pro-Enkephalin (pro-ENK) for Acute Kidney Injury in Patients Admitted with Sepsis in the Emergency Department. *J. Nephrol.* **2015**, *28*, 717–724. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Hollinger, A.; Wittebole, X.; François, B.; Pickkers, P.; Antonelli, M.; Gayat, E.; Chousterman, B.G.; Lascarrou, J.-B.; Dugernier, T.; Di Somma, S.; et al. Proenkephalin A 119–159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. *Kidney Int. Rep.* **2018**, *3*, 1424–1433. [\[CrossRef\]](#)
13. Grossman, A.; Clement-Jones, V. Opiate Receptors: Enkephalins and Endorphins. *Clin. Endocrinol. Metab.* **1983**, *12*, 31–56. [\[CrossRef\]](#)
14. Denning, G.M.; Ackermann, L.W.; Barna, T.J.; Armstrong, J.G.; Stoll, L.L.; Weintraub, N.L.; Dickson, E.W. Proenkephalin Expression and Enkephalin Release Are Widely Observed in Non-Neuronal Tissues. *Peptides* **2008**, *29*, 83–92. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Grossman, A.; Besser, G.M.; Milles, J.J.; Baylis, P.H. Inhibition of Vasopressin Release in Man by an Opiate Peptide. *Lancet* **1980**, *2*, 1108–1110. [\[CrossRef\]](#)
16. Donato, L.J.; Meeusen, J.W.; Lieske, J.C.; Bergmann, D.; Sparwaßer, A.; Jaffe, A.S. Analytical Performance of an Immunoassay to Measure Proenkephalin. *Clin. Biochem.* **2018**, *58*, 72–77. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Claure-Del Granado, R.; Macedo, E.; Chávez-Iñiguez, J.S. Biomarkers for Early Diagnosis of AKI: Could It Backfire? *Kidney360* **2022**, *3*, 1780–1784. [\[CrossRef\]](#)
18. Khorashadi, M.; Beunders, R.; Pickkers, P.; Legrand, M. Proenkephalin: A New Biomarker for Glomerular Filtration Rate and Acute Kidney Injury. *Nephron* **2020**, *144*, 655–661. [\[CrossRef\]](#)
19. Lin, L.-C.; Chuan, M.-H.; Liu, J.-H.; Liao, H.-W.; Ng, L.L.; Magnusson, M.; Jujic, A.; Pan, H.-C.; Wu, V.-C.; Forni, L.G. Proenkephalin as a Biomarker Correlates with Acute Kidney Injury: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Crit. Care* **2023**, *27*, 481. [\[CrossRef\]](#)
20. Beunders, R.; van Groenendaal, R.; Leijte, G.P.; Kox, M.; Pickkers, P. Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients. *Shock* **2020**, *54*, 308–314. [\[CrossRef\]](#)
21. Rosenqvist, M.; Bronton, K.; Hartmann, O.; Bergmann, A.; Struck, J.; Melander, O. Proenkephalin a 119–159 (penKid)—A Novel Biomarker for Acute Kidney Injury in Sepsis: An Observational Study. *BMC Emerg. Med.* **2019**, *19*, 75. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

22. Caironi, P.; Latini, R.; Struck, J.; Hartmann, O.; Bergmann, A.; Bellato, V.; Ferraris, S.; Tognoni, G.; Pesenti, A.; Gattinoni, L.; et al. Circulating Proenkephalin, Acute Kidney Injury, and Its Improvement in Patients with Severe Sepsis or Shock. *Clin. Chem.* **2018**, *64*, 1361–1369. [\[CrossRef\]](#)
23. Dépret, F.; Hollinger, A.; Cariou, A.; Deye, N.; Vieillard-Baron, A.; Fournier, M.-C.; Jaber, S.; Damoise, C.; Lu, Q.; Monnet, X.; et al. Incidence and Outcome of Subclinical Acute Kidney Injury Using penKid in Critically Ill Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 822–829. [\[CrossRef\]](#)
24. Breidhardt, T.; Jaeger, C.; Christ, A.; Klima, T.; Mosimann, T.; Twerenbold, R.; Boeddinghaus, J.; Nestelberger, T.; Badertscher, P.; Struck, J.; et al. Proenkephalin for the Early Detection of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. *Eur. J. Clin. Investig.* **2018**, *48*, e12999. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Doukas, P.; Hartmann, O.; Arlt, B.; Jacobs, M.J.; Greiner, A.; Frese, J.P.; Gombert, A. The Role of Proenkephalin A 119–159 in the Detection of Acute Kidney Injury after Open Thoracoabdominal Aortic Repair. *Vasa* **2024**, *53*, 61–67. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Gombert, A.; Barbati, M.; Hartmann, O.; Schulte, J.; Simon, T.; Simon, F. Proenkephalin A 119–159 May Predict Post-Operative Acute Kidney Injury and in Hospital Mortality Following Open or Endovascular Thoraco-Abdominal Aortic Repair. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2020**, *60*, 493–494. [\[CrossRef\]](#)
27. Walczak-Wieteska, P.; Zuzda, K.; Szczesna, K.; Ziętaiewicz, J.; Andruszkiewicz, P.; Małyszko, J. Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: A Single Centre Observational, Cross Sectional Study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2024**, *67*, 1023–1024. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Lima, C.; Gorab, D.L.; Fernandes, C.R.; Macedo, E. Role of Proenkephalin in the Diagnosis of Severe and Subclinical Acute Kidney Injury during the Perioperative Period of Liver Transplantation. *Pract. Lab. Med.* **2022**, *31*, e00278. [\[CrossRef\]](#)
29. Hill, A.; Bergmann, D.; Schulte, J.; Zayat, R.; Marx, G.; Simon, T.-P.; Mossanen, J.; Brücken, A.; Stoppe, C. Proenkephalin A and Bioactive Adrenomedullin Are Useful for Risk Prognostication in Cardiac Surgery. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 1017867. [\[CrossRef\]](#)
30. Mossanen, J.C.; Pracht, J.; Jansen, T.U.; Buendgens, L.; Stoppe, C.; Goetzenich, A.; Struck, J.; Autschbach, R.; Marx, G.; Tacke, F. Elevated Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Proenkephalin Serum Levels Predict the Development of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1662. [\[CrossRef\]](#)
31. von Groote, T.; Albert, F.; Meersch, M.; Koch, R.; Gerss, J.; Arlt, B.; Sadjadi, M.; Porschen, C.; Pickkers, P.; Zarbock, A.; et al. Evaluation of Proenkephalin A 119–159 for Liberation from Renal Replacement Therapy: An External, Multicenter Pilot Study in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Crit. Care* **2023**, *27*, 276. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. von Groote, T.; Albert, F.; Meersch, M.; Koch, R.; Porschen, C.; Hartmann, O.; Bergmann, D.; Pickkers, P.; Zarbock, A. Proenkephalin A 119–159 Predicts Early and Successful Liberation from Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Post Hoc Analysis of the ELAIN Trial. *Crit. Care* **2022**, *26*, 333. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Frigyesi, A.; Boström, L.; Lengquist, M.; Johnsson, P.; Lundberg, O.H.M.; Spångfors, M.; Annborn, M.; Cronberg, T.; Nielsen, N.; Levin, H.; et al. Plasma Proenkephalin A 119–159 on Intensive Care Unit Admission Is a Predictor of Organ Failure and 30-Day Mortality. *Intensive Care Med.* **2021**, *9*, 36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Jäntti, T.; Tarvasmäki, T.; Harjola, V.-P.; Pulkki, K.; Turkia, H.; Sabell, T.; Tolppanen, H.; Jurkko, R.; Hongisto, M.; Kataja, A.; et al. Predictive Value of Plasma Proenkephalin and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Acute Kidney Injury and Mortality in Cardiogenic Shock. *Ann. Intensive Care* **2021**, *11*, 25. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Liu, R.; Zheng, X.; Wang, H.; Wang, S.; Yu, K.; Wang, C. The Value of Plasma Pro-Enkephalin and Adrenomedullin for the Prediction of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Crit. Care* **2020**, *24*, 162. [\[CrossRef\]](#)
36. Ozkok, S.; Ozkok, A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Review of Practical Points. *World J. Nephrol.* **2017**, *6*, 86–99. [\[CrossRef\]](#)
37. Sůva, M.; Kala, P.; Poloczek, M.; Kaňovský, J.; Štípal, R.; Radvan, M.; Hlasensky, J.; Hudec, M.; Brázdil, V.; Řehořová, J. Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Its Contemporary Prevention. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 1073072. [\[CrossRef\]](#)
38. Saratzis, A.; Nduwayo, S.; Sarafidis, P.; Sayers, R.D.; Bown, M.J. Renal Function Is the Main Predictor of Acute Kidney Injury after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann. Vasc. Surg.* **2016**, *31*, 52–59. [\[CrossRef\]](#)
39. Shah, K.S.; Taub, P.; Patel, M.; Rehfeldt, M.; Struck, J.; Clopton, P.; Mehta, R.L.; Maisel, A.S. Proenkephalin Predicts Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients. *Clin. Nephrol.* **2015**, *83*, 29–35. [\[CrossRef\]](#)
40. Gaudry, S.; Hajage, D.; Schortgen, F.; Martin-Lefevre, L.; Pons, B.; Boulet, E.; Boyer, A.; Chevrel, G.; Lerolle, N.; Carpentier, D.; et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 122–133. [\[CrossRef\]](#)
41. Nassar, A.P.; Malbouissin, L.S.; Moreno, R. Evaluation of Simplified Acute Physiology Score 3 Performance: A Systematic Review of External Validation Studies. *Crit. Care* **2014**, *18*, R117. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Casalboni, S.; Valli, G.; Terlizzi, F.; Mastracchi, M.; Fidelio, G.; De Marco, F.; Bernardi, C.; Chieruzzi, A.; Curcio, A.; De Cicco, F.; et al. 30 Days Mortality Prognostic Value of POCT Bio-Adrenomedullin and Proenkephalin in Patients with Sepsis in the Emergency Department. *Medicina* **2022**, *58*, 1786. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Doehner, W.; von Haehling, S.; Suhr, J.; Ebner, N.; Schuster, A.; Nagel, E.; Melms, A.; Wurster, T.; Stellos, K.; Gawaz, M.; et al. Elevated Plasma Levels of Neuropeptide Proenkephalin Predict Mortality and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60*, 346–354. [\[CrossRef\]](#)

44. Gao, J.-B.; Tang, W.-D.; Wang, X.; Shen, J. Prognostic Value of Neuropeptide Proenkephalin A in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Peptides* **2014**, *58*, 42–46. [[CrossRef](#)]
45. Legrand, M.; Hollinger, A.; Vieillard-Baron, A.; Dépret, F.; Cariou, A.; Deye, N.; Fournier, M.-C.; Jaber, S.; Damoisel, C.; Lu, Q.; et al. One-Year Prognosis of Kidney Injury at Discharge From the ICU: A Multicenter Observational Study. *Crit. Care Med.* **2019**, *47*, e953–e961. [[CrossRef](#)]
46. Hartman, S.J.F.; Zwiers, A.J.M.; Van De Water, N.E.C.; Van Rosmalen, J.; Struck, J.; Schulte, J.; Hartmann, O.; Pickkers, P.; Beunders, R.; Tibboel, D.; et al. Proenkephalin as a New Biomarker for Pediatric Acute Kidney Injury—Reference Values and Performance in Children under One Year of Age. *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)* **2020**, *58*, 1911–1919. [[CrossRef](#)]
47. Smeets, N.J.L.; Hartmann, O.; Schulte, J.; Schreuder, M.F.; De Wildt, S.N. Proenkephalin A as a Marker for Glomerular Filtration Rate in Critically Ill Children: Validation against Gold Standard Iohexol GFR Measurements. *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)* **2023**, *61*, 104–111. [[CrossRef](#)]
48. Gayat, E.; Touchard, C.; Hollinger, A.; Vieillard-Baron, A.; Mebazaa, A.; Legrand, M. FROG ICU study investigators Back-to-Back Comparison of penKID with NephroCheck® to Predict Acute Kidney Injury at Admission in Intensive Care Unit: A Brief Report. *Crit. Care* **2018**, *22*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Ostermann, M.; Zarbock, A.; Goldstein, S.; Kashani, K.; Macedo, E.; Murugan, R.; Bell, M.; Forni, L.; Guzzi, L.; Joannidis, M.; et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e2019209. [[CrossRef](#)]
50. Boutin, L.; Latosinska, A.; Mischak, H.; Deniau, B.; Asakage, A.; Legrand, M.; Gayat, E.; Mebazaa, A.; Chadjichristos, C.E.; Depret, F. Subclinical and Clinical Acute Kidney Injury Share Similar Urinary Peptide Signatures and Prognosis. *Intensive Care Med.* **2023**, *49*, 1191–1202. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

7. Podsumowanie i wnioski

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) to częsty i istotny problem w opiece okołoperacyjnej u pacjentów poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym. Wczesna diagnostyka ma kluczowe znaczenie w powstrzymaniu progresji tego zespołu chorobowego, a także w zmniejszeniu śmiertelności i odległych powikłań, w tym w zapobieganiu przewlekłej chorobie nerek. Wykorzystanie nowych biomarkerów AKI w opiece okołoperacyjnej stanowi ważny i intensywnie badany obszar naukowy. W ramach przedstawionego, spójnego tematycznie cyklu publikacji, zbadano możliwość zastosowania proenkefaliny A119-159 (penKid) w opiece nad pacjentami operowanymi i określono jej miejsce w procesie diagnostycznym ostrego uszkodzenia nerek.

Wnioski:

1. W badanej grupie pacjentów poddawanych złożonym zabiegom wewnątrznaczyniowym, stężenie proenkefaliny A 119-159 (penKid) wykazywało dynamikę korelującą ze zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, jednak nie wyprzedzało ich w czasie. Oznacza to, że penKid nie potwierdził swojej wyższości nad standardowymi biomarkerami jako narzędzie do wcześniejszego (wyprzedzającego) rozpoznania AKI.
2. Wykazano istotne rozbieżności pomiędzy metodami oznaczania biomarkera. PenKid wykazał umiarkowaną zgodność z kryteriami rozpoznania AKI według KDIGO, co przy wąskim przedziale ufności i wysokiej czułości metody wskazuje na jego przydatność jako markera w rozpoznawaniu istniejącego AKI. Metoda laboratoryjna (PENK/ELISA) okazała się nieprzydatna diagnostycznie w badanym kontekście klinicznym, wykazując minimalną zgodność ze standardem rozpoznawania AKI.
3. Stężenie penKid, pozwalające rozpoznać subkliniczne ostre uszkodzenie nerek, prawdopodobnie przeszacowywało ryzyko rozwoju AKI według definicji KDIGO 2012. Ze względu na umiarkowaną swoistość i tendencję do przeszacowywania ryzyka AKI, penKid powinien być stosowany jako element szerszego algorytmu postępowania (AKI Care Bundle), a nie jako jedyny wyznacznik diagnostyczny. Jego główną rolą jest wsparcie decyzji o deeskalacji monitorowania u pacjentów z wynikami ujemnymi.
4. Niezależnymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia AKI po zabiegach wewnątrznaczyniowych w badanej grupie były zaawansowany wiek oraz

okołooperacyjna podaż preparatów krwiopochodnych. Rozwój pooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek był silnym predyktorem niekorzystnego rokowania odległego, istotnie zwiększając śmiertelność sześciomiesięczną.

8. Opinia komisji bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/ 100 /2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 30 lipca 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Lek. Konrad Zuzda
Klinika i Katedra Nefrologii, Dializoterapii
i Chorób Wewnętrznych
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: "Nowe panele biomarkerów oraz sztuczna inteligencja we wczesnym wykrywaniu ostrego uszkodzenia nerek."

- Badanie może być prowadzone wyłącznie w okresie obowiązywania polisy ubezpieczeniowej.

wyraża następującą opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~— stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOŚ z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanych badań- na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- wszystkich przypadków zdarzeń niepożądanych,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzonych badań-za sześć miesięcy,
- raportu końcowego.

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....¹⁰⁰ z dnia 30 lipca 2021r.

1. Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

.....
.....

2. Dr hab. n. med. Tomasz Grzela

.....

3. Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk

.....

4. Dr hab. n. med. Urszula Ambroziak

.....

5. Dr hab. n.med. Maciej Siński

.....

6. Dr hab. n. farm. Sylwia Flis

.....

7. Prof. dr hab.n.med Tomasz Jakimowicz

.....

8. Dr n. med. Leszek Kraj

.....

9.Mec. Danuta Lewandowska

.....

10. Dr n .farm. Agata Maciejczyk

.....

11. Dr hab. n.med. Barbara Grzechocińska

.....

12. Dr n. med. Artur Hącia OP

.....

13. Mgr Anna Jasińska

.....

9. Oświadczenia współautorów

Warszawa, 08.12.2025 r.

Oświadczenie

Jako współautor pracy pt. "Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option?" oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: projekt publikacji, przegląd piśmiennictwa, współudział w przygotowaniu publikacji i redakcji manuskryptu. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 30%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: opracowanie koncepcji pracy, projekt publikacji, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie i redakcja publikacji, koordynacja pracy współautorów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.

Konrad Zuzda



Warszawa, dn.3.12.2025

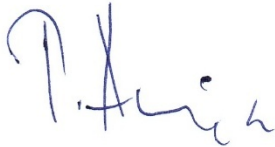
Paweł Andruszkiewicz

Oświadczenie

Jako współautor pracy pt. "Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option?" oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny nad badaniem publikacja. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: opracowanie koncepcji pracy, projekt publikacji, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie i redakcja publikacji, koordynacja pracy współautorów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.



Warszawa, dn.3.12.2025

Jolanta Małyszko

Oświadczenie

Jako współautorka pracy pt. "Proenkephalin A 119–159 in Perioperative and Intensive Care—A Promising Biomarker or Merely Another Option?" oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny nad badaniem oraz publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 60%, obejmował on: opracowanie koncepcji pracy, projekt publikacji, przegląd piśmiennictwa, przygotowanie i redakcja publikacji, koordynacja pracy współautorów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.

Jolanta Małyszko

Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista gastrolog
intensjolog, transplantolog wątroby
onkolog wątroby
3365446

Warszawa, 08.12.2025 r.

Oświadczenie

Jako współautor pracy pt. „Proenkephalin A 119–159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaplanowanie badania, przeprowadzenie oznaczeń laboratoryjnych pobranych próbek, opracowanie i analizę wyników badań, współudział w przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 30%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określłam jako 60%, obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, zebranie, archiwizacja i interpretacja wyników badań, przygotowanie publikacji, koordynacja redakcji publikacji i pracy współautorów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.

Konrad Zuzda



Warszawa, dn.3.12.2025

Paweł Andruszkiewicz

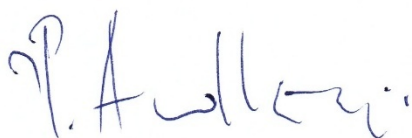
Oświadczenie

Jako współautor pracy pt., „Proenkephalin A 119–159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny nad badaniem oraz publikacją.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 60%. Obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, zbieranie, archiwizacja i interpretacja wyników badań, przygotowanie publikacji, koordynacja pracy współautorów i redakcja publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.



Warszawa, dn.3.12.2025

Jolanta Małyszko

Oświadczenia

Jako współautorka pracy pt. „Proenkephalin A 119-159 as an early biomarker of acute kidney injury in complex endovascular aortic repair: an explorative single-center cross-sectional study with the utilization of two measurement methods” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koordynacja projektu badawczego ,którego częściowe wyniki prezentuje ta publikacja, nadzór merytoryczny nad badaniem oraz publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 60%, Obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, zebranie, archiwizację oraz interpretacja wyników badań; projekt, przygotowanie i redakcję publikacji; koordynację pracy ze współautorami nad publikacją.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.



Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrolog
hipertensjolog, transplantolog kliniczny
ciężarby wewnętrzne
3365448

Warszawa, 08.12.2025 r.

Oświadczenie

Jako współautor pracy pt. „Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zaplanowanie koncepcji, przeprowadzenie oznaczeń laboratoryjnych pobranych próbek, opracowanie i wizualizacja wyników badań, współudział w przygotowaniu publikacji. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 40%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 45%, Obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, archiwizacja i interpretacja wyników badań, przygotowanie publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.

Konrad Zuzda



Warszawa, dn.03.12.2025

Paweł Andruszkiewicz

Oświadczenie

Jako współautor pracy pt. „Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny nad badaniem publikacją.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako **5%**.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 45%. Obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, zbieranie, archiwizację i interpretację wyników badań, przygotowanie publikacji, koordynację pracy współautorów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.



Warszawa, dn.3.12.2025

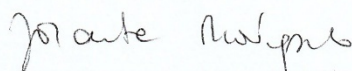
Jolanta Małyszko

Oświadczenia

Jako współautorka pracy pt. „Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koordynacja projektu badawczego, którego częściowe wyniki prezentuje ta publikacja, nadzór merytoryczny nad badaniem oraz publikacją. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 45%, Obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, interpretacja wyników badań, przygotowanie publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.



Prof. dr hab. Jolanta Małyszko
specjalista nefrolog
internista, nefrolog, internista
choroby wewnętrzne
3305448

Warszawa, dn.3.12.2025

Karolina Szczęśna

Oświadczenia

Jako współautorka pracy pt. „Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wsparcie merytoryczne i techniczne w przeprowadzeniu oznaczeń pobranych próbek metodą POCT.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 45%, Obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, zebranie, archiwizację i interpretację wyników badań, przygotowanie publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.



Warszawa, dn.3.12.2025

Joanna Ziętalewicz

Oświadczenie

Jako współautorka pracy pt. „Proenkephalin A 119–159, a Possible Early Biomarker of Acute Kidney Injury in Complex Endovascular Aortic Repair: a Single Centre Observational, Cross Sectional Study” oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w rekrutacji i pobieraniu próbek do badań laboratoryjnych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład lek. Pauliny Walczak-Wieteski w powstawanie publikacji określam jako 45%, obejmował on: zaprojektowanie badania, rekrutację grupy badanej, przeprowadzenie badania, archiwizacja i interpretacja wyników badań, przygotowanie publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Walczak-Wieteski.

Podpis

Joanna Ziętalewicz
JWS

10. Piśmiennictwo

1. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesthesia & Analgesia*. października 2017;125(4):1223.
2. Rastogi V, de Bruin JL, Bouwens E, Hoeks SE, ten Raa S, van Rijn MJ, et al. Incidence, Prognostic Significance, and Risk Factors of Acute Kidney Injury Following Elective Infrarenal and Complex Endovascular Aneurysm Repair. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2022;64(6):621–9.
3. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Internet]. [cytowane 2 października 2025]. Dostępne na: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
4. Notice. *Kidney International Supplements*. marca 2012;2(1):1.
5. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 lutego 2013;28(2):254–73.
6. Lin LC, Chuan MH, Liu JH, Liao HW, Ng LL, Magnusson M, et al. Proenkephalin as a biomarker correlates with acute kidney injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care*. 7 grudnia 2023;27(1):481.
7. Hollinger A, Wittebole X, François B, Pickkers P, Antonelli M, Gayat E, et al. Proenkephalin A 119-159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. *Kidney Int Rep*. listopada 2018;3(6):1424–33.
8. von Groote T, Albert F, Meersch M, Koch R, Porschen C, Hartmann O, et al. Proenkephalin A 119-159 predicts early and successful liberation from renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a post hoc analysis of the ELAIN trial. *Crit Care*. 31 października 2022;26(1):333.
9. Shah KS, Taub P, Patel M, Rehfeldt M, Struck J, Clopton P, et al. Proenkephalin predicts acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Clin Nephrol*. stycznia 2015;83(1):29–35.
10. Lima C, Gorab DL, Fernandes CR, Macedo E. Role of proenkephalin in the diagnosis of severe and subclinical acute kidney injury during the perioperative period of liver transplantation. *Pract Lab Med*. sierpnia 2022;31:e00278.
11. Gombert A, Barbaty M, Hartmann O, Schulte J, Simon T, Simon F. Proenkephalin A 119–159 May Predict Post-operative Acute Kidney Injury and in Hospital Mortality Following Open or Endovascular Thoraco-abdominal Aortic Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1 września 2020;60(3):493–4.
12. Zarbock A, Weiss R, Albert F, Rutledge K, Kellum JA, Bellomo R, et al. Epidemiology of surgery associated acute kidney injury (EPIS-AKI): a prospective international observational multi-center clinical study. *Intensive Care Med*. 1 grudnia 2023;49(12):1441–55.

13. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* marca 2012;81(5):442–8.
14. Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, et al. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology.* stycznia 2020;132(1):180–204.
15. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 1 listopada 2017;43(11):1551–61.
16. Editor's Choice – Pre-Operative Moderate to Severe Chronic Kidney Disease is Associated with Worse Short-Term and Mid-Term Outcomes in Patients Undergoing Fenestrated-Branched Endovascular Aortic Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 1 grudnia 2021;62(6):859–68.
17. Novak Z, Zaky A, Spangler EL, McFarland GE, Tolwani A, Beck AW. Incidence and predictors of early and delayed renal function decline after aortic aneurysm repair in the Vascular Quality Initiative database. *Journal of Vascular Surgery.* 1 listopada 2021;74(5):1537–47.
18. Bagshaw SM. Acute Kidney Injury Care Bundles. *Nephron.* 2015;131(4):247–51.
19. Huang Y, Guan L, Sun C. Effect of acute kidney injury care bundles on patient prognosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 26 września 2025;26(1):519.
20. Zhang S, Chen Y, Zhou F, Wang L, Luo Q. Effect of care bundles for acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 17 kwietnia 2024;19(4):e0302179.
21. Göcze I, Jauch D, Götz M, Kennedy P, Jung B, Zeman F, et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Annals of Surgery.* czerwiec 2018;267(6):1013.
22. Losito A. History of creatinine clearance: tribute to a forerunner. *Clin Kidney J.* 1 czerwiec 2023;16(6):891–5.
23. De Rosa S, Greco M, Rauseo M, Annetta MG. The Good, the Bad, and the Serum Creatinine: Exploring the Effect of Muscle Mass and Nutrition. *Blood Purif.* 2023;52(9–10):775–85.
24. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *British Journal of Anaesthesia.* 1 grudnia 2015;115:ii3–14.
25. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* kwietnia 2017;13(4):241–57.
26. Zou C, Wang C, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front Physiol.* 2022;13:960059.
27. Lima C, de Paiva Haddad LB, de Melo PDV, Malbouisson LM, do Carmo LPF, D'Albuquerque LAC, et al. Early detection of acute kidney injury in the perioperative

- period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *BMC Nephrol.* 15 października 2019;20(1):367.
28. Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol.* 5 marca 2025;26(1):115.
 29. Waskowski J, Pfortmueller CA, Schenk N, Buehlmann R, Schmidli J, Erdoes G, et al. (TIMP2) x (IGFBP7) as early renal biomarker for the prediction of acute kidney injury in aortic surgery (TIGER). A single center observational study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244658.
 30. Iwata H, Horino T, Osakabe Y, Inotani S, Yoshida K, Mitani K, et al. Urinary [TIMP-2]•[IGFBP7], TIMP-2, IGFBP7, NGAL, and L-FABP for the prediction of acute kidney injury following cardiovascular surgery in Japanese patients. *Clin Exp Nephrol.* września 2025;29(9):1172–82.
 31. Beunders R, Donato LJ, van Groenendaal R, Arlt B, Carvalho-Wodarz C, Schulte J, et al. Assessing GFR With Proenkephalin. *Kidney Int Rep.* listopada 2023;8(11):2345–55.