

DCCG'S NATIONALE VEJLEDNING FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF ANASTOMOSELÆKAGE EFTER OPERATION FOR RECTUMCANCER

Anastomoselækage – diagnostik og behandling

Forfattere: Michael Seiersen, Nis Schlesinger, Jacob Damgaard Eriksen

Baggrund

Anastomoselækage (AL) er en alvorlig komplikation til kolorektal cancerkirurgi og er karakteriseret ved en stor heterogenitet. Dette gælder hyppighed, klinisk manifestation og konsekvenser for patienten i form af morbiditet og mortalitet på både kort og lang sigt.

I 2014 udkom forslag til definition og graduering af AL (Grad A, B og C) efter operation for rectumcancer fra ISREC (International Group of Rectal Cancer) (1), som nu er adapteret af DCCG.

Incidensen af AL opgøres meget varierende i studier, og ofte er der ikke ensartethed i definitionerne på AL i studierne. AL frekvensen efter low anterior rektumresektion er såvel internationalt som i Danmark varierende. Internationalt beskrevet op til 20 % (2-4). I DCCG's årsrapport 2020 er frekvensen fra Grad B/C lækager opgjort fra 3,4-16 %.

Behovet for aflastende stomier ved rectum anastomoser diskuteres, da der i nogle studier ses færre AL ved aflastede vs. uafastede anastomoser (5). I andre ses ingen forskel, men derimod betydende forskel i den kliniske implikation af AL (6). Nødvendigheden af akut reoperation ved AL var således signifikant nedsat ved aflastede anastomoser vs. uafastede (7).

Antallet af aflastende stomier, der ikke tilbagelægges er også forhøjet efter AL (8). I et dansk registerstudie er incidensen af fortsat stomi 1 år efter anterior resektion med aflastende stomi opgjort til knap 10 %. Dog var incidensen 33,9 %, hvis der havde været AL (9).

Trods stigende incidens af minimal invasiv kirurgi ved operation for rectum cancer, er der ingen større studier, der har rapporteret om ændringer i raten af AL.

AL har betydelige konsekvenser for patienten med øget morbiditet, hyppigere medicinske komplikationer, øget 30 og 90 dages mortalitet og reduceret overlevelse (10-14). I et svensk studie på 6948 patienter var 90 dages mortaliteten 3,9 % efter anterior resektion med AL mod 1,5 % uden AL (14).

Der ses negativ påvirkning af funktionelle outcomes (LARS, seksuel og vandlandings dysfunktion, kroniske smerter og livskvalitet) efter AL, og ligeledes er der i studier beskrevet nedsat langtidsoverlevelse (15-20).

Formålet med vejledning er at:

- nedsætte morbiditet og mortalitet for patienter med operationskrævende AL efter kolorektal cancerkirurgi ved tidlig diagnostik og behandling.
- standardisere diagnostik og behandling af patienter med AL.

Diagnostik af anastomoselækage - rektum

Rekommandationer

- **CRP måles successivt fra postoperativ dag 1-4 eller frem til udskrivelse (B)**
- **Ved mistanke om AL, der ikke kræver akut kirurgisk intervention, bør CT scanning med intravenøs kontrast kombineres med rektal kontrast (B)**
- **Laparoskopi kan supplere anden diagnostisk metode (D)**
- **Endoskopi kan anvendes til diagnostik af AL og vurdering mhp. behandlingsstrategi (B)**

Det er særdeles vigtigt at diagnosticere AL så tidlig så muligt pga. en positiv korrelation mellem tidspunktet for AL diagnosen og septiske komplikationer (21-22) samtidigt med, at morbiditet og mortalitet øges med forlænget tid til diagnose (23).

Den mediane tid fra anastomosen konstrueres til diagnosticering af eller reoperation for AL efter rektum cancer resektioner er 6 dage for patienter uden aflastende stomi og 9 dage for patienter med aflastende stomi (6). Der ses ofte et betydeligt diagnostisk delay. Med den øgede brug af minimal invasiv kirurgi burde det dog være muligt med tidligere diagnostik af lækage, da det kliniske forløb efter minimal invasiv kirurgi er markant ændret ift. åben kirurgi. Der findes dog ingen studier, der har vist, at AL diagnosticeres tidligere efter minimal invasiv kirurgi, hvorfor der fortsat er brug for klinisk vurdering, vurdering af vital parametre og parakliniske undersøgelser med henblik på at diagnosticere AL.

- **CRP måles successivt fra postoperativ dag 1-4 eller frem til udskrivelse (B)**

Der findes ingen sikre diagnostiske test, der kan prædiktere AL og ingen konsensus om en diagnostisk algoritme (24).

Associationen mellem CRP og prædiktation af AL er gennemgået i både danske (25) og engelske (26) oversigtsartikler, men fokus har været på åben kirurgi, hvor det kirurgiske stress respons er højere end ved laparoskopisk tilgang (27). CRP er højest på postoperative dag 2 efter elektiv laparoskopisk kolorektal kirurgi (27). I metaanalysen af Singh et al. (26) fandt man for postoperative dag 3-5 en høj negativ prædiktiv værdi på 97%, men en meget lav positiv prædiktiv værdi på 21-23% samt en lav sensitivitet på 72-79% og en specificitet på 70-79%. Tærskelværdier for CRP blev i studiet beregnet til 172 mg/L på dag 3, 124 mg/L på dag 4 og 144 mg/L på dag 5. Man kan derfor ikke direkte bruge en høj CRP til at diagnosticere AL, men ved at følge ændringer i CRP niveauet kan man få et indtryk, om patienten følger det normale respons. Derimod er risikoen for AL ubetydelig ved lav til normal CRP postoperativ dag 3-5 (26).

Tilsvarende har DULK score (Dutch Leakage), vist sig som muligt støtteværktøj i diagnostikken med sensitivitet på 97 %, specificitet på 57 %, PPV=16 % og NPV=99 %. Dog konkluderes i studiet, at diagnostik fortsat er vanskelig (28). Klinisk opmærksomhed er derfor stadigvæk et vigtigt værktøj. Vitalparametre, der er essentielle i basalmonitoreringen af postoperative patienter, er ofte "skæve" efter kolorektal kirurgi og kan derfor ikke prædiktere AL (29). De vigtigste hjælpemidler i diagnosticeringen af AL er således klinisk vurdering, biokemi (CRP), billeddiagnostik (CT scanning), endoskopi og kirurgi.

På det foreliggende anbefales det at måle CRP fra postoperativ dag 1 og til udskrivelse, som en del af observationen af patienten.

- **Ved mistanke om AL, der ikke kræver akut kirurgisk intervention, bør CT scanning med intravenøs kontrast kombineres med rektal kontrast (B)**

CT scanning af abdomen foretrækkes som billeddiagnostisk undersøgelse til diagnostik af AL. Det er dog ikke klarlagt i litteraturen, hvilken undersøgelsesteknik der bedst diagnosticerer AL. CT diagnosen af AL beror på luft og/eller væskeansamlinger omkring anastomosen og sensitiviteten er i et review opgjort til 68%, men med ukendt specificitet (30).

Sensitiviteten kan øges ved at indhælde kontrast i tarmen op gennem anastomoseområdet på en supplerende CT scanning (31). Ved kombination af CT scanning og rektal kontrast kan sensitiviteten øges til 83% for kolorektale anastomoser med en specificitet på 97% (30,32). En CT scanning negativ for AL udelukker således ikke AL (33).

- **Laparoskopi kan supplere anden diagnostisk metode (D)**

Overgangen fra åben til laparoskopisk kolorektal cancer kirurgi giver mulighed for at anvende principperne for tidlig laparoskopisk diagnostik og/eller behandling af AL. Laparoskopi giver en højere diagnostisk nøjagtighed end konventionel udredning ved abdominale smerter (34). Flere studier peger på, at laparoskopi er både sikkert og effektivt ved behandlingen af AL efter kolorektal kirurgi (35-36) samtidigt med at indlæggelsestiden er lavere og stomi-tilbagelægningsraten højere (36).

AL vil dog ofte være forsejlet i det lille bækken og dermed ikke give anledning til generaliseret peritonit og derved ikke synlig ved laparoskopi. Laparoskopien skal derfor ofte kombineres med en endoskopisk evaluering af anastomosen. Laparoskopien er særlig velegnet hos patienter, der ikke har fået en aflastende stomi ved den primære operation.

- **Endoskopi kan anvendes til diagnostik af AL og vurdering mhp. behandlingsstrategi (B)**

Endoskopi

Ved kolorektale anastomoser synes sigmoideoskopi at have en plads. Dels til diagnosticering af en evt. defekt, dels til bestemmelse af behandlingsstrategi, herunder vurdering af vitalitet, defektstørrelse m.m. (37).

Behandling af anastomoselækage – rektum.

Rekommandationer

- **Alle patienter, der reopereres for AL, bør præoperativt optimeres sideløbende med klargøring til operation (D)**
- **Laparoskopisk opererede patienter bør som udgangspunkt reopereres laparoskopisk (C)**
- **Ved AL med sepsis og tegn på diffus peritonitis reopereres patienten akut. Anastomosen resekeres/nedbrydes og der anlægges kolostomi (C)**
 - **Kan rektumstumpen ikke lukkes, kan stumpen eksstirperes med intersphincterisk dissektion, hvis patientens tilstand tillader det. Der anlægges dræn i bækkenkaviteten (C)**

- **Ved AL med sepsis og lokal peritonitis, hvor anastomosens er vital, bør foretages endoskopi i kombination med laparoskopi, lavage, anlæggelse af aflastende loop-stomi og drænanlæggelse. (D)**
- **Hos den upåvirkede eller kun lettere påvirkede patient uden tegn på diffus peritonitis dræneres bækkenkaviteten transanalt med f.eks. anvendelse af endo-SPONGE® ©**
- **Ved lokal absces må aflastende stomi oftest foretages sammen med lokalbehandling (D)**

Behandlingen af AL i rektum afhænger af patientens kliniske tilstand og anastomosens placering.

- **Alle patienter, der reopereres for AL, bør præoperativt optimeres sideløbende med klargøring til operation (D)**

Der findes ingen studier, der vurderer præoperativ optimering af patienter med AL efter kolorektal cancer kirurgi.

Oftest er patienten med AL i en grad af sepsis. Det antages, at det systemiske respons minder om det for anden intestinal perforation.

Patienter med AL, der skal undergå reoperation, bør præoperativt optimeres. Optimeringen skal foregå parallelt med klargøring til operation, men inden knivtid, og skal derfor ikke forsinke den vigtigste del af behandlingen, der i disse tilfælde er kirurgisk intervention.

Elementerne i den præoperative optimering bør følge gældende sepsis guidelines og kan bestå af (38)

- Højdosering præoperativ antibiotika
- Ventrikelsonde, + urinkateter
- Akutte blodprøver, BAS/BAC test, A-gas
- Væske-optimering foretaget ved goal-directed væsketerapi
- Sikre optimal tid til kirurgi (senest indenfor)
 - Sepsis med organpåvirkning: indenfor 3 timer
 - Sepsis uden organpåvirkning: indenfor 6 timer

Den kliniske præsentation af AL har betydning for behandlingsvalg, uanset om der primært er anlagt aflastende stomi. Ved behandlingen kan anastomosens placering (intra-/ekstraperitonealt) have betydning for behandlings valg.

- **Laparoskopisk opererede patienter bør som udgangspunkt reopereres laparoskopisk (C)**
- **Ved AL med sepsis og tegn på diffus peritonitis reopereres patienten akut. Anastomosens resekeres/nedbrydes og der anlægges kolostomi (C)**

- **Kan rektumstumpen ikke lukkes, kan stumpen eksstirperes med intersphincterisk dissektion, hvis patientens tilstand tillader det. Der anlægges dræn i bækkenkaviteten (C)**
- **Ved AL med sepsis og lokal peritonitis, hvor anastomosen er vital, bør foretages endoskopi i kombination med laparoskopi, lavage, anlæggelse af aflastende loop-stomi, drænanlæggelse og eventuelt endo-SPONGE®/transanal drænage. (D)**
- **Hos den upåvirkede eller kun lettere påvirkede patient uden tegn på diffus peritonitis dræneres bækkenkaviteten transanalt med f.eks. anvendelse af endo-SPONGE® (D)**
- **Ved lokal absces må aflastende stomi oftest foretages sammen med lokalbehandling (D)**

Behandling af klinisk AL med generaliseret peritonitis

Herved forstås en septisk tilstand med organ påvirkning.

Disse patienter skal akut opereres med laparoskopisk eller åben adgang afhængig af forholdene og den primære adgang. Anastomosen nedbrydes/reseceres og der anlægges kolostomi. Hvis rektumstumpen ikke kan lukkes kan den eksstirperes med intersphincterisk dissektion, hvis patientens tilstand tillader forlængelse af indgrebet (39). Der lægges herefter dræn i bækkenkaviteten.

Ved mindre anastomosedefekter og hvor anastomosen er vital kan der anlægges endo-SPONGE® i kombination med lavage og anlæggelse af dræn i bækkenkaviteten.

Hvis patientens kliniske tilstand tillader det, kan der ved re-operationen ved højere liggende lækager foretages primær suturering eller re-anastomosering/anlæggelse af ny anastomose beskyttet af aflastende stomi. Det vil være i udvalgte tilfælde og efter forudgående konferering med kolorektal kirurg.

Se i øvrigt figur 1 og 2, (40).

Behandling af klinisk AL med lokal peritonitis

Herved forstås en tilstand med abscesdannelse og sepsis uden organpåvirkning. Disse behandles med bredspektret antibiotika og primært transanal drænage og under tæt kontrol. Simpel transanal drænage kan bringe patienten ud af den infektiøse tilstand, men kræver oftest meget langvarig, undertiden års behandling, før kaviteten er ophølet (41-42), og mange ender op med en kronisk sinus (43-44).

En række mindre studier på ikke randomiserede patienter peger på, at endoskopisk anlagt vacuumsvamp i absceskaviteten, såkaldt endo-SPONGE®/e-VAC, kan afkorte behandlingsforløbet og øge antallet af patienter, som kan få reverteret den aflastende stomi. Således fandt Weidenhagen et al. i en serie på 29 patienter opheling efter median 34 dage +/- 19 dage, og 22 af 25 patienter med aflastende stomi fik denne reverteret (45). Nerup fandt i et retrospektivt studie opheling på median 18 dage (3-40 dage) på 13 patienter behandlet med endo-SPONGE®. 12 fik stomien reverteret (46). Nagell fandt opheling på median 51 og Mees på 45 dage mod historiske kontroller hvor simpel drænage gav opheling på median 336 respektive 101 dage (41-42, 45-46). Resultaterne ved endo-SPONGE®/e-VAC behandling synes at forringes, jo senere behandlingen initieres (47)

og hvis patienten har modtaget neoadjuverende radiokemoterapi (48). Desuden har et dansk studie på 133 patienter med AL vist, at af de patienter, hvor adjuverende kemoterapi var indiceret iht. DCCG's retningslinjer, var der kun 42,9 % af disse, som fik adjuverende kemoterapi efter forsøg på anastomosebevarende behandling med endo-SPONGE mod 71,4 % hvis anastomosen nedbrydes og kolostomi anlægges (9).

Enkelte studier af behandling med e-VAC kan kombineres med tidlig lukning af defekten til præsakrale kavitet med deraf kortere behandlingstid, færre skift af e-VAC og håb om bedre outcome (49-50)

Ligeledes har små studier beskrevet muligheden for anlæggelse af covered stents "over" lækagen med helingsrate op til 86 % og efterfølgende lukning af den aflastende stomi (51). Bekymring er dog stentmigration og stentplacering ift. bækkenbunden.

Ved klinisk AL med lokal peritonitis, kan ovenstående tiltag mod lokal infektionskontrol suppleres med aflastende stomi, hvis ikke dette er foretaget ved primæroperationen.

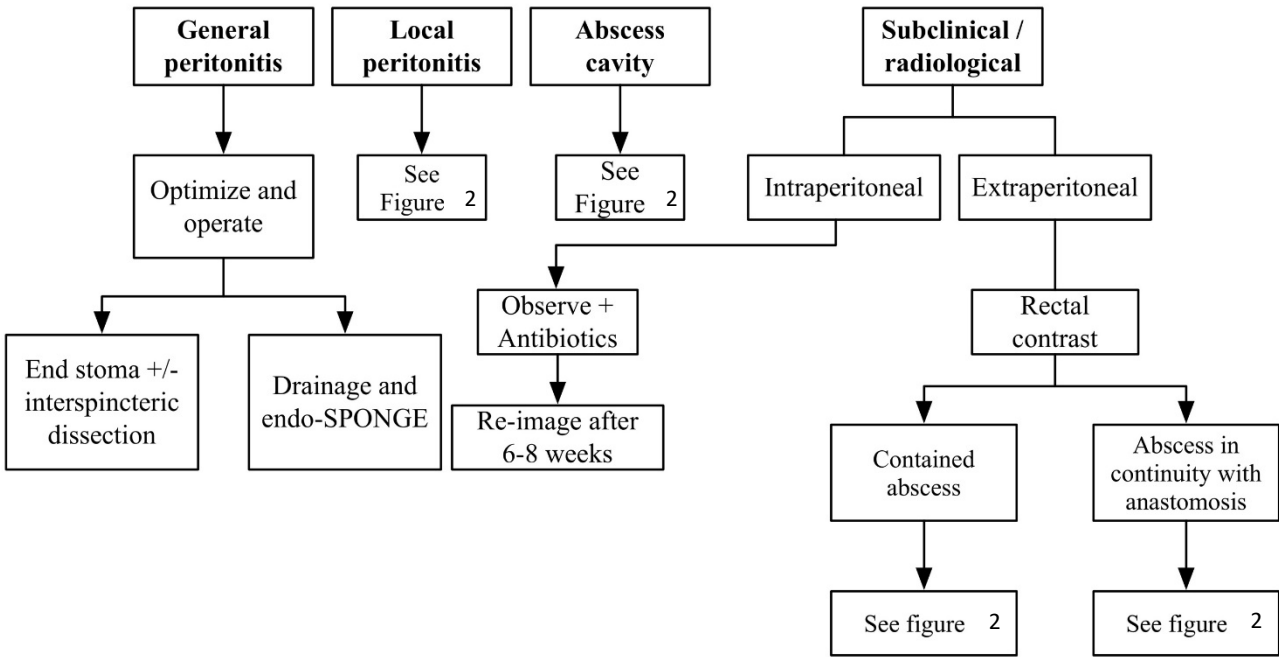
Det er uafklaret, om det er nødvendigt med lavage/skylning af distale colon fra den aflastende stomi til anastomosen i forbindelse med anlæggelse af den aflastende stomi.

Behandling af subklinisk anastomoselækage

Diagnosticeres oftest sent og "tilfældigt". Behandlingen afhænger af lokalisering og kliniske præsentation. Intraperitoneale subkliniske lækager kan observeres på antibiotika og revurderes efter 6-8 uger. Ekstraperitoneale lækager behandles afhængigt af om ansamlingen er i kontinuitet med defekten i anastomoselinien. Undertiden kræves ingen behandling. Andre gange kan behandles som ved lokal peritonitis.

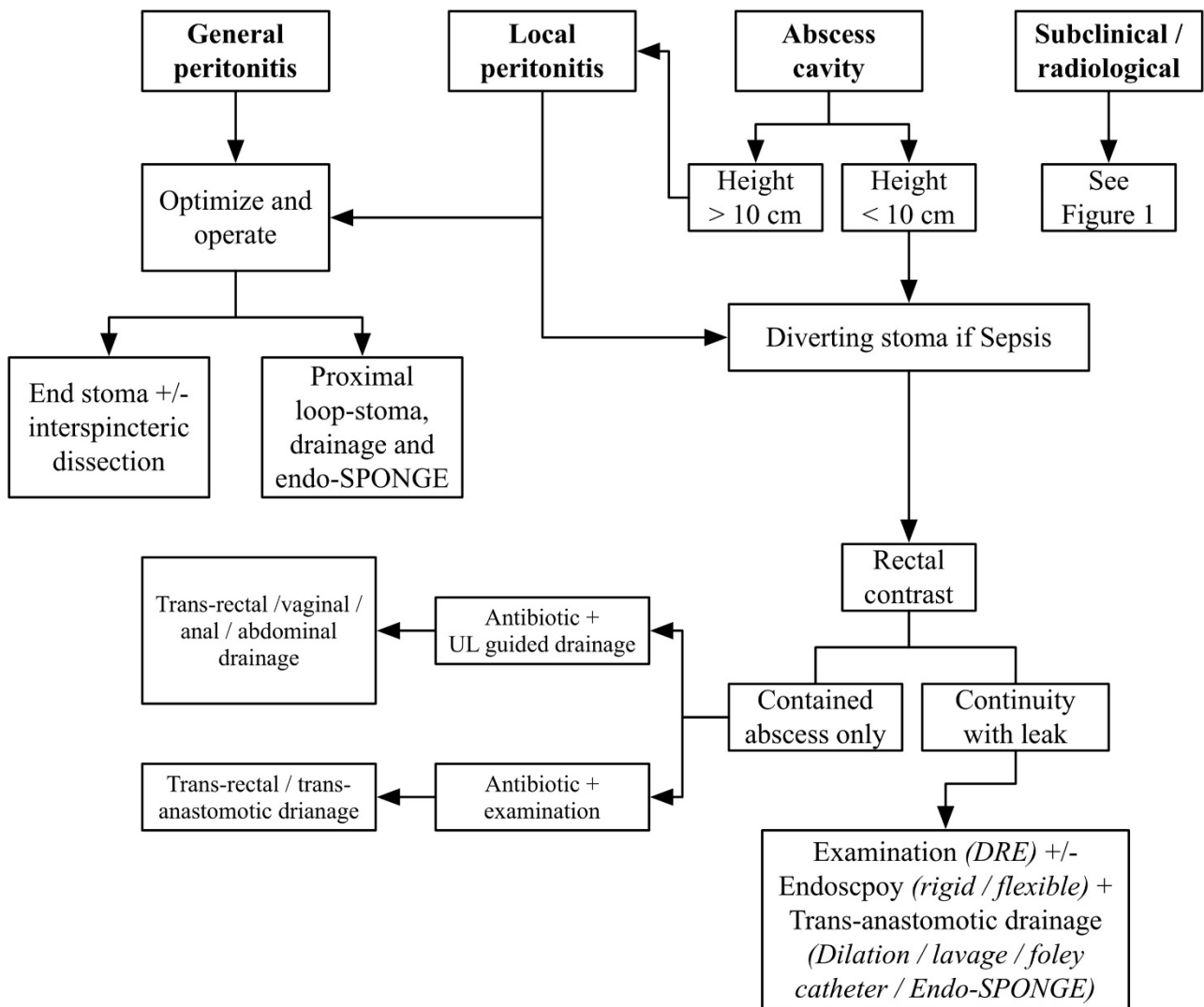
Figur 1. Algoritme for behandling af AL efter rektum cancer kirurgi med aflastende stomi

Diverted patients with anastomotic leak



Modificeret efter Phitayakorn 2008

Figur 2. Forslag til algoritme for behandling af AL efter rektum cancer kirurgi uden aflastende stomi



Modificeret efter Phitayakorn 2008

Referencer:

1. Rahbari, N. N. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 147, 339–351 (2010).
2. Den Dulk, M. et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br. J. Surg.* 96, 1066–1075 (2009).
3. Arezzo, A. et al. The REAL (REctal Anastomotic Leak) score for prediction of anastomotic leak after rectal cancer surgery. *Tech. Coloproctol.* 23, 649–663 (2019).
4. Sciuto, A. et al. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J. Gastroenterol.* 24, 2247–2260 (2018).
5. DCCG retningslinje: Aflastende stomi. 2020 (https://dccg.dk/wp-content/uploads/2021/04/DCCG_aflastende_stomi_v1.0_AdmGodk_o80421.pdf)
6. Schlesinger NH, Smith H. The effect of a diverting stoma on morbidity and risk of permanent stoma following anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a nationwide cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 35(10):1903-1910 (2020).
7. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H; Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92:1137-1142.
8. Gadan, S., Brand, J. S., Rutegård, M. & Matthiessen, P. Defunctioning stoma and short- and long-term outcomes after low anterior resection for rectal cancer—a nationwide register-based cohort study. *Int. J. Colorectal Dis.* 36, 1433–1442 (2021).
9. Eriksen, J.D et al. Anastomotic leakage following restorative rectal cancer resection: treatment and impact on stoma presence 1 year after surgery—a population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2022 May;37(5):1161-1172.
10. Kang, C. Y. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Arch. Surg.* 148, 65–71 (2013).
11. Hammond, J., Lim, S., Wan, Y., Gao, X. & Patkar, A. The Burden of Gastrointestinal Anastomotic Leaks: An Evaluation of Clinical and Economic Outcomes. *J. Gastrointest. Surg.* 18, 1176–1185 (2014).
12. Buchs, N. C. et al. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: A prospective monocentric study. *Int. J. Colorectal Dis.* 23, 265–270 (2008).
13. Ashraf, S. Q. et al. The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: Are we adequately remunerating them? *Color. Dis.* 15, 190–198 (2013).
14. Boström, P., Haapamäki, M. M., Rutegård, J., Matthiessen, P. & Rutegård, M. Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *BJS open* 3, 106–111 (2019).
15. Hallböök, O. & Sjö Dahl, R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br. J. Surg.* 83, 60–62 (1996).

16. Ashburn, J. H., Stocchi, L., Kiran, R. P., Dietz, D. W. & Remzi, F. H. Consequences of anastomotic leak after restorative proctectomy for cancer: Effect on long-term function and quality of life. *Dis. Colon Rectum* 56, 275–280 (2013).
17. Kverneng Hultberg, D. et al. The impact of anastomotic leakage on long-term function after anterior resection for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 63, 619–628 (2020).
18. Artus, A. et al. Long term outcome of anastomotic leakage in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *BMC Cancer* 20, 780 (2020).
19. Hain, E. et al. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: A case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score. *Surg. (United States)* 161, 1028–1039 (2017).
20. Wang, S. et al. Adverse effects of anastomotic leakage on local recurrence and survival after curative anterior resection for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J. Surg.* 41, 277–284 (2017).
21. Hyman N. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon* 2009; 7:31-35.
22. Murrell ZA¹, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg* 2006; 19:213-216.
23. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, Menon AG, Steup WH, van de Velde CJ. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:420-426
24. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014;16:95-109.
25. Erritzøe LW, Gögenur I, Alamili M. C-reactive protein as a tool in the diagnosis of anastomotic leak after colorectal surgery]. *Ugeskr Laeger* 2015; 177:V12140749.
26. Singh PP¹, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014;101:339-346.
27. Veenhof, A. A. F. A. et al., Surgical Stress Response and Postoperative Immune Function After Laparoscopy or Open Surgery With Fast Track or Standard Perioperative Care, A Randomized Trial, *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):216-21
28. Den Dulk, M. et al. The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: Actively seek the leak. *Color. Dis.* 15, (2013).
29. Erb L, Hyman NH, Osler T. Abnormal vital signs are common after bowel resection and do not predict anastomotic leak. *J Am Coll Surg* 2014; 218:1195-1199.
30. Kornmann VN, Treskes N, Hoonhout LH, Bollen TL, van Ramshorst B, Boerma D. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:437-445.
31. Huiberts AA, Dijkman LM, Boer SA, Krul EJ, Peringa J, Donkervoort SC. Contrast medium at the site of the anastomosis is crucial in detecting anastomotic leakage with CT imaging after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30:843-848.

32. Krarup PM, Jørgensen LN, Harling H. Management of anastomotic leakage in a nationwide cohort of colonic cancer patients. *J Am Coll Surg* 2014; 218:940-948.
33. Marres, C. C. M. et al. Colorectal anastomotic leak: delay in reintervention after false-negative computed tomography scan is a reason for concern. *Tech. Coloproctol.* 21, 709–714 (2017).
34. Decadt B, Sussman L, Lewis MP, Secker A, Cohen L, Rogers C, Patel A, Rhodes M. Randomized clinical trial of early laparoscopy in the management of acute non-specific abdominal pain. *Br J Surg* 1999; 86:1383-1386.
35. Vennix S, Abegg R, Bakker OJ, van den Boezem PB, Brokelman WJ, Sietses C, Bosscha K, Lips DJ, Prins HA. Surgical re-interventions following colorectal surgery: open versus laparoscopic management of anastomotic leakage. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23:739- 744.
36. Lee CM, Huh JW, Yun SH, Kim HC, Lee WY, Park YA, Cho YB, Chun HK. Laparoscopic versus open reintervention for anastomotic leakage following minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc* 2015;29:931-936.
37. Ikeda T, Kumashiro R, Taketani K, Ando K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Morita M, Akahoshi T, Hashizume M, Maehara Y. Endoscopic evaluation of clinical colorectal anastomotic leakage. *J Surg Res* 2015; 193:126-134.
38. Evans L et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.
39. Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, Nahrwold DL. Treatment of anastomotic leakage following low anterior colon resection. *Arch Surg* 1988; 123:968-971.
40. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, Senagore, AJ. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg* 2008; 32:1147-1156.
41. Nagell CF, Holte K. Treatment of anastomotic leakage after rectal resection with transanal vacuum-assisted drainage (VAC). *Int J Colorectal Dis* 2006; 21:657-660.
42. Mees ST, Palmes D, Mennigen R, Senninger N, Haier J, Bruewer M. Endo-vacuum Assisted Closure Treatment for Rectal Anastomotic Insufficiency. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:404-410.
43. Bemelman WA. Vacuum assisted closure in coloproctology. *Tech Coloproctol* 2009; 13:261-263.
44. van Koperen PJ, van der Zaag ES, Omlou JM, Slors JF, Bemelman WA. The persisting presacral sinus after anastomotic leakage following anterior resection or restorative proctocolectomy. *Colorect Dis* 2010; 13:26-30.
45. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection. *Surg Endosc* 2008; 22:1818-1825.
46. Nerup N, Johansen JL, Alkhefagie GA, Maina P, Jensen KH. Promising results after endoscopic vacuum treatment of anastomotic leakage following resection of rectal cancer with ileostomy. *Dan Med J* 2013; 60:A4604.

47. van Koperen PJ, van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Bakker CM, Heres P, Slors JF, Bemelman WA. The Dutch multicenter experience of the Endo-Sponge treatment for anastomotic leakage after colorectal Surgery. *Surg Endosc* 2009; 23:1379-1383.
48. von Bernstorff W, Glitsch A, Schreiber A, Partecke LI, Heidecke CD. ETVARD (endoscopic transanal vacuum-assisted rectal drainage) leads to complete but delayed closure of extraperitoneal rectal anastomotic leakage cavities following neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24:819-825.
49. Borstlap, W. A. A., Westerduin, E., Aukema, T. S., Bemelman, W. A. & Tanis, P. J. Anastomotic leakage and chronic presacral sinus formation after low anterior resection. *Ann. Surg.* 266, 870–877 (2017).
50. Talboom, K. et al. Endoscopic vacuum-assisted surgical closure (EVASC) of anastomotic defects after low anterior resection for rectal cancer; lessons learned. *Surg Endosc.* 2022 May 9
51. Lamazza A, Sterpetti AV, De Cesare A, et al. Endoscopic placement of self-expanding stents in patients with symptomatic anastomotic leakage after colorectal resection for cancer: long-term results. *Endoscopy* 2015;47:270-2.