

Anastomoselækage ved kolonoperationer – diagnostik og behandling

Oprindelig version: Thomas Harvald, Ismail Gögenur, Ole Roikjær, og Peter-Martin Krarup

Revideret version, december 2023: Erik Frostberg, Organkirurgisk afdeling, Vejle Sygehus

Baggrund

Anastomoselækage (AL) er en alvorlig komplikation til koloncancerkirurgi. Incidensen af AL i Danmark i forbindelse med planlagt kolonresektion grundet kræft er faldende det seneste årti. I en dansk, national opgørelse med patienter fra 2001-2008 var det en overordnet lækagerate på 6,4% efter kolonresektion. Incidensen var noget højere ved koli-koliske anastomoser udført i forbindelse med venstresidige hemikolektomier (10%) og sigmoideumresektioner (6,5%) sammenlignet med ileo-koliske anastomoser (5,5%) (1). En nyere dansk opgørelse med patienter opereret i årene 2015-2019 påviste en national lækagerate på 2,1% ved højresidige hemikolektomier udført med minimal invasiv teknik (2), og DCCGs årsrapporter viser også faldende incidens ved koli-koliske anastomoser med en national rate på 4,7%, 3,5% og 4% i årene 2019, 2020 og 2021. (3). AL er associeret med en højere 30-dages mortalitet, (1, 4), og dertil kommer en 3-gange øget risiko for sekundære medicinske komplikationer (4). Langtidsoverlevelsen er også nedsat (5). Derudover er antallet af patienter med permanente stomier omkring 50% efter lækage, om end dette tal er afhængig af den valgte behandlingsmetode af AL (6).

AL inddeles i tre typer afhængig af selve interventionen. Type A kræver ingen aktiv terapeutisk behandling, type B kræver aktiv terapeutisk behandling (f.eks. medicinsk, antibiotisk eller endoskopisk behandling) men ikke re-laparoskopi eller re-laparotomi og type C kræver aktiv terapeutisk behandling med re-laparoskopi eller re-laparotomi (7).

Formål

Formålet med denne vejledning er at

- Nedsætte morbiditet og mortalitet for patienter med AL efter koloncancerkirurgi ved tidlig diagnostik og håndtering.
- Standardisere udredning og behandling af patienter med AL.
- Sikre ensartet behandling af patienter med AL.
- Bevare flest mulige anastomoser.
- Sikre korrekt registrering af AL i DCCGs databasen.

Metode

Litteratursøgning i PubMed/Medline med fritstående søg termer og sammensætninger som f.eks.

”Anastomotic leakage AND Colon” eller ”Anastomosis AND failure AND Colon” og der er således ikke

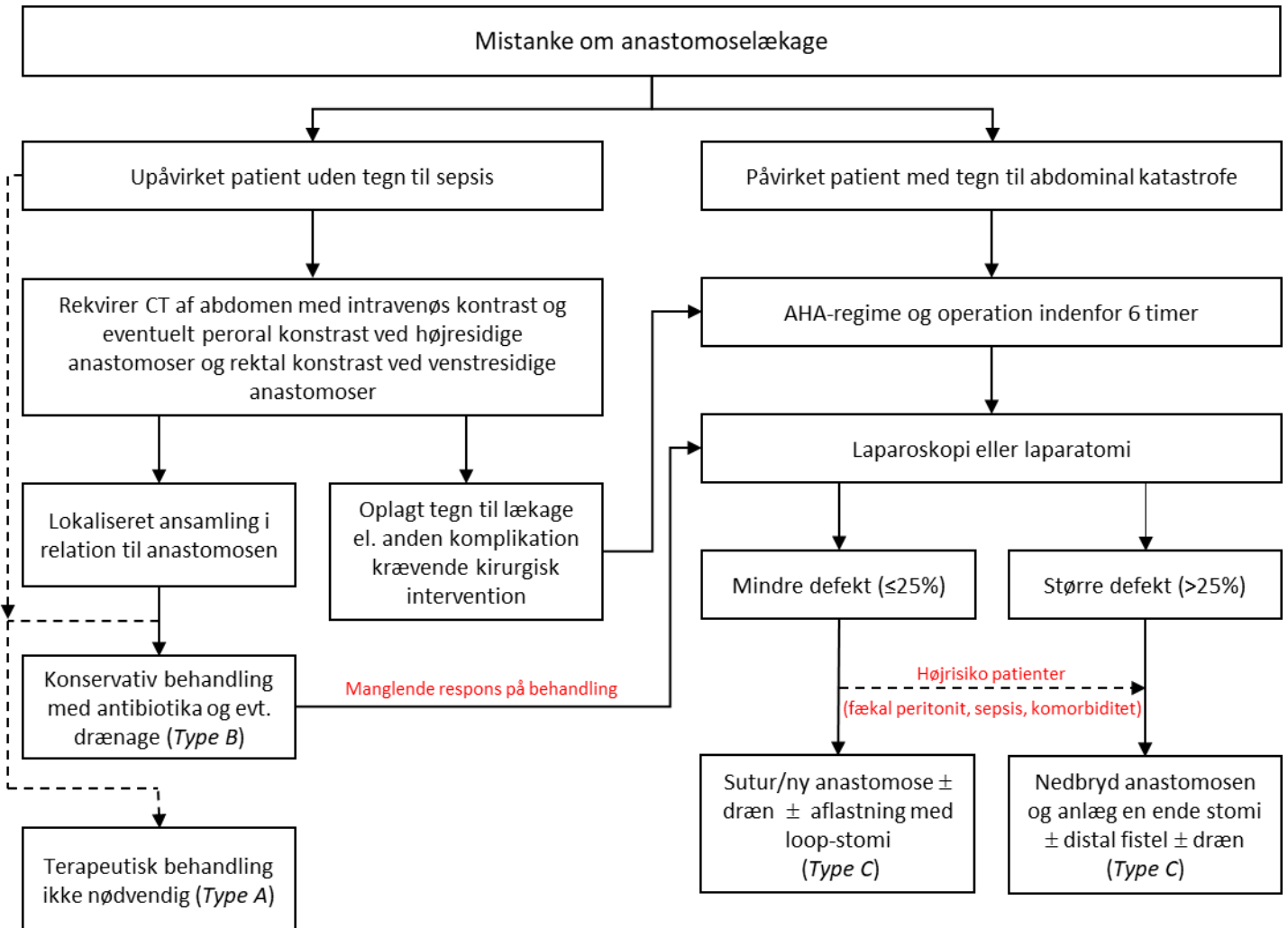
udført en systematisk litteratursøgning. Litteraturen er begrænset til det nordiske og engelske sprog, og med en publikationsdato inden for de sidste 20 år.

Anbefalinger

Nedenunder ses de samlede anbefalinger som fremgår af teksten i dette dokument, og anbefalingerne er graderede efter ”*The Oxford 2009 Levels og Evidence*”.

En lav CRP værdi (<100 mg/L eller <1000 nmol/L) på postoperativ dag (POD) 3 er en god prædikator for at udelukke AL	B
Patienter med en kraftigt forhøjet, eller vedvarende høj CRP, efter POD 3 og uden anden god klinisk forklaring, bør vurderes med henblik på AL	B
The DULK score kan bruges som hjælpemiddel til at diagnosticere AL	B
Ved mistanke om AL, der ikke kræver akut kirurgisk intervention, bør CT scanning med intravenøs og/eller peroral (højresidige) og/eller rektal kontrast (venstresidige) udføres	B
Alle patienter, der re-opereres for mistanke om AL, bør præoperativt optimeres sideløbende med klargøring til operation (AHA-regime).	D
Behandlingsstrategi og re-operation for AL bør varetages af kolorektal kirurg	B
Laparoskopi er sikkert og effektivt ved diagnosticering og behandling af AL	B
Laparoskopisk opererede patienter bør som udgangspunkt re-opereres laparoskopisk	B
Ved mindre anastomosedefekter (<1/4 af anastomosens cirkumferens og uden fækal peritonitis) kan der, hvis patientens tilstand tillader det, foretages salvage procedure med suturering eller re-anastomosering og proksimal loop-ileostomi	B
Ved større anastomosedefekter (>1/4 af anastomosens cirkumferens) bør anastomosen nedbrydes og patienten aflastes med en ende-stomi.	B

Behandlingsforslag ved mistanke om anastomoselækage efter koloncancerkirurgi



Diagnostisering af anastomoselækage

Mediantiden fra anastomosen konstrueres til diagnostisering af AL eller reoperation for AL er i Danmark ca. 6-7 dage (2, 6). Dette skal ses i lyset af, at inflammations-markører (f.eks. CRP) ved AL allerede begynder at stige efter 2-3 dage (8-10), og således er der ofte tale om et betydeligt diagnostisk delay. Det er vigtigt at diagnosticere AL så tidligt så muligt pga. en positiv korrelation mellem tidspunktet for AL diagnosen og septiske komplikationer (11, 12) samtidigt med, at morbiditet og mortalitet øges med forlænget tid til diagnose (13). For nuværende findes ingen diagnostisk test, der kan prædikere AL og klinisk opmærksomhed er derfor stadigvæk det vigtigste værktøj. Vitalparametre, der er essentielle i basalmonitoreringen af postoperative patienter, er ofte skæve efter kolorektal kirurgi og kan derfor ikke alene prædikere AL (14). De vigtigste hjælpemidler i diagnostiseringen af AL er således biokemi (primært CRP) og billeddiagnostik (CT scanning). Men disse modaliteter kan heller ikke alene prædikere AL og i sidste ende er det det samlede billede, som afgør hvorvidt, der er tale om lækage, og hvilken behandling, der skal iværksættes.

C-reaktivt protein (CRP) til at diagnosticere anastomoselækage

CRP er længe blevet brugt som et værktøj til at monitorere patienternes postoperative forløb med hensyn til kirurgiske og medicinske komplikationer. CRP er højest på postoperative dag 2 efter elektiv laparoskopisk kolorektal kirurgi (15). CRP angives på danske hospitaler enten som i mg/L eller nmol/L. Molekylvægten for CRP er 105000 Daltons, hvilket betyder at 100 nmol/L svarer til 10,5 mg/L. Associationen mellem CRP og AL er undersøgt i flere studier.

I en metaanalyse af *Singh et al.* fandt man for postoperative dag (POD) 3-5 en høj negativ prædiktiv værdi (NPV) på 0,97, men en meget lav positiv prædiktiv (PPV) værdi på 0,21-0,23 samt en lav sensitivitet på 0,72-0,79 og en specificitet på 0,70-0,79. Tærskelværdier for CRP blev beregnet til 172 mg/L på POD 3, 124 mg/L på POD4 og 144 mg/L på POD5 (16). Et andet metaanalyse fandt en poollet sensitivitet på 0,75, specificitet på 0,72, PPV 0,21% og NPV på 0,97 ved brug af CRP på POD3. Modellen indeholdt studier, hvor den laveste tærskelværdi var sat til 130mg/L, hvorfor man mente, at patienter med en CRP værdi under 130 mg/L på POD3 kunne sendes hjem uden bekymring (17). Det skal bemærkes, at 83% af patienterne i denne metaanalyse fik foretaget en åben operation hvilket i sig selv giver et højere CRP respons sammenlignet med minimal invasiv kirurgi, som er standard i Danmark i dag.

I et prospektivt observationsstudie af *Smith et al.* med 197 patienter, hvoraf 11 patienter (5,6%) fik AL (8 af dem havde enten en ileo-kolisk anastomose eller en koli-kolisk anastomose), undersøgte man associationen mellem CRP, leukocytter, GGT, procalcitonin (PTC) og AL. Biomarkørerne blev taget før operationen, og hver dag indtil femte dag eller den dag hvor patienten blev udskrevet hvis før femte dag. Man har ikke skelnet mellem kolon og rektum anastomoser, og det fremgår ikke, om der er tale om åbne eller laparoskopiske operationer. Udviklingen af de separate biomarkører blev undersøgt i prædiktionsmodeller,

hvor man fandt, at samtlige undtagen GGT havde en prædiktiv værdi – hvoraf CRP udviste en area under the receiver operating characteristics curve (AUROC) på 0,961. Modellen blev ej bedre ved at supplere med værdierne fra øvrige biomarkører. Videre fandt man, at en daglig stigning i CRP med 50mg/L eller mere havde en sensitivitet på 0,91 og specificitet på 0,96. NPV var 0,99. Man konkluderede, at CRP var en god prædiktor for at diagnosticere AL, men at deres data skulle valideres i eksternt materiale (18).

I et prospektivt multicenter og multinationalt observationstudie (PREDICT study) deltog 833 patienter opereret for benigne og maligne lidelser i kolon og rektum med en primær anastomose. Formålet var at validere fundene i ovennævnte metaanalyse af *Singh et al.* og studiet af *Smith et al.* CRP blev målt før operation og i de fem efterfølgende dage eller til den dag patienten blev udskrevet hvis før 5. dagen. Man skelnede ikke mellem kolon og rektum anastomoser i analyserne, det fremgår heller ikke hvor mange operationer, som var åbne respektive laparoskopiske. I alt var der 41 lækager (4,9%), hvoraf 15 patienter havde enten en ileo-kolisk (AL: 2,5%) eller en koli-kolisk anastomose (AL: 5,9%). Man gen fandt, at tærskelværdierne 172 mg/L på dag 3, 124 mg/L på dag 4 og 144 mg/L på dag 5 havde en lav PPV (0,08; 0,10; 0,14) men en høj NPV (0,96; 0,98; 0,97). En stigning i CRP med mere end 50mg/L mellem to efterfølgende dage havde en sensitivitet på 0,85, en specificitet på 0,51 og NPV på 0,99. Specificiteten af modellen steg i takt med tidspunktet for CRP målingen, således at man på 5. dagen havde en specificitet på 0,97, og omvendt så faldt sensitiviteten. NPV var uændret høj uanset om CRP stigningen kom mellem to tilfældige efterfølgende dage, eller mellem dag 1 og 2 (NPV: 0,97), dag 2 og 3 (NPV: 0,96) dag 3 og 4 (NPV: 0,96) og dag 4 og 5 (NPV:0,96). Man konkluderede således, at CRP er en effektiv markør til at i hvert fald udelukke AL (19).

I et italiensk, prospektivt multicenter studie inkluderedes 1546 patienter. Man undersøgte associationen mellem AL og the *Dutch Leakage Score* (DULK), CRP og PTC, som blev målt før operationen, POD 2 og POD 3. 76 patienter havde AL (4,9%). Minimal invasiv operationsteknik blev anvendt hos knapt 84% af kohorten. Man fandt, at samtlige diagnostiske målemetoder havde signifikant højere værdier på dag 2, 3 og 6 ved AL sammenlignet med de patienter, som ikke udviklede AL. DULK var bedst til prædiktere AL på dag 2 (AUROC: 0,75; Sensitivitet: 0,72, specificitet 0,67 og NPV: 0,97) og 3 (AUROC: 0,84; Sensitivitet: 0,68, specificitet 0,89 og NPV: 0,98), mens CRP var den bedste markør til at prædiktere AL på dag 6 (AUROC: 0,81; Sensitivitet: 0,81, specificitet 0,75 og NPV: 0,98). Forskellige tærskelværdier blev beregnet, og ved at kombinere disse fandt man, at hvis patienterne havde værdier, som var over de respektive tærskler, så havde man en høj PPV for AL dag 2, 3 og 6. Omvendt, så viste man, at hvis man havde en kombination af lavere værdier end tærskelværdierne så var NPV 0,99 dag 2, 99,3 dag 3 og 99,2 dag 4. Gennemsnitsværdien af CRP for gruppen uden lækage var på POD 3 98,6 (std. dev: 71,5), mens den var 212,3 (std. dev.: 111,9) i AL gruppen (20).

Konklusionen fra ovennævnte må være, at man ved en kraftigt forhøjet CRP (>200 mg/L) i det postoperative forløb (dag 3-5) bør mistænke mulig komplikation efter kirurgi som nødvendiggør yderligere udredning (f.eks. CT scanning), og omvendt understøtter litteraturen, at risikoen for at udvikle AL ved lave værdier af CRP (<100 mg/L på POD3,) må anses for at være meget lav. Set i lyset af at lækageraten er forholdsvis lav efter ukompliceret koloncancerkirurgi, kan man diskutere, hvorvidt man rutinemæssigt og dagligt skal måle CRP på samtlige patienter. Mange afdelinger i Danmark bruger i dag forskellige risikovurderinger forud for operative indgreb, samt ERAS i det postoperative forløb. Derfor må det være op til den enkelte afdeling at beslutte hvilke patienter, som rutinemæssigt bør screenes med daglige CRP-niveauer, og hvem der kan undvære.

The DULK score og modificeret DULK score

I Nederländerne har man udarbejdet et standardiseret postoperativt scoringsystem med henblik på at prædikere patienter med AL efter kolorektal kirurgi. Den oprindelige model indeholdt 11 kliniske (temperatur, puls, respirationsfrekvens, diurese, mental status, almen tilstand, manglende tarmfunktion, ventrikelretention, fascieruptur, mavesmerter, som ikke er relateret til sårsmarter, ernæringsstatus) og 2 parakliniske (5% stigning i CRP eller leukocytal og 5% stigning i kreatinin) observationer, hvorfor man efterfølgende lavede en opdateret model med kun fire kliniske og parakliniske observationer (>20 i respirationsfrekvens, forværret klinisk, almen tilstand, mavesmerter, som ikke er relateret til sårsmarter og CRP>250mg/L). Man kan få et point for hver observation, og observationen skal foretages hver dag i det postoperative forløb. I et materiale med i alt 782 patienter, som fik foretaget et kolorektalt indgreb med anastomose, hvoraf 81 (10,4%) fik AL, udviser den modificerede DULK score en sensitivitet på 0,97, specificitet på 0,57, PPV 0,17 og NPV 0,99, hvis patienterne scorede mindst 1 point på et tidspunkt under observationsperioden, som var seks dage. En højere score øgede specificiteten, mens sensitiviteten faldt betragteligt (21). I det tidligere nævnte italienske multicenter studie brugte man den oprindelige DULK score, og fandt at den var bedre til at prædikere AL end CRP på POD 2 og 3 (se ovenfor).

Billeddiagnostik

Værdien af billeddiagnostik ved mistanke om anastomoselækage er dårligt undersøgt, og der foreligger ingen international konsensus om en radiologisk definition af AL hvorfor studier kan være svære at sammenligne. I en retrospektiv undersøgelse med 76 patienter, som havde fået en primær anastomose efter malign eller benign kolorektalkirurgi og efterfølgende fået bekræftet AL ved en re-operation, konkluderede forfatterne, at kun 33 (43%) af patienterne havde fået påvist AL ved en postoperativ CT scanning ("True-positive"). Af de 43 patienter med negativ CT fund ("False-negative") var der en signifikant delay, inden de kom på operationslejet, og gruppen havde en signifikant højere hospitalsmortalitet (22). Tilsvarende resultater er beskrevet i andre lignende studier (23, 24). En CT scanning negativ for AL udelukker altså ikke AL. CT diagnosen af AL beror på luft og/eller væskeansamlinger omkring anastomosen, og den samlede sensitivitet er i et review opgjort til 68%, men med ukendt specificitet (25). Ved kombination af CT scanning og rektal

kontrast kan sensitiviteten øges til 83% for kolorektale anastomoser med en specificitet på 97% (26, 27). Ved ileo-koliske anastomoser anbefales peroral kontrast, og rektal kontrast udelades.

Behandling af anastomoselækage

Behandlingsstrategi og re-operation for AL bør varetages af kolorektalkirurger (28). Laparoskopi er både sikkert og effektivt ved diagnosticering og behandling af anastomoselækage (29-32), samtidigt med at indlæggelsestiden er lavere, og stomi-tilbagelægningsraten højere (32). Her må dog tages højde for selektionsbias.

Præoperativ optimering

Alle patienter med AL, der undergår re-operation, 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. Det antages, at det systemiske respons ved AL minder om det for anden intestinal perforation, og man bør således følge behandlingsanbefalingerne udgivet fra Dansk Kirurgisk Selskab angående akut høj risiko abdominalkirurgi (AHA). Kort fortalt handler det om at iværksætte højdosis intravenøs antibiotika, resuscitering med væskebehandling, ilttilskud, anlæggelse af ventrikelsonde og kateter samt operation indenfor 6 timer efter indikationen er stillet.

Kirurgisk behandling

Guld standarden for behandling af operationskrævende AL har traditionelt været resektion af anastomosen og anlæggelse af ende-stomi (33, 34). Flere studier peger dog på, at en mere individualiseret tilgang vil kunne reducere antallet af permanente stomier (6, 28). Den kirurgiske behandling stratificeres primært efter patientens tilstand, graden af peritonit og anastomose-defektens størrelse (6, 33).

Patienter med mindre anastomosedefekter, under $\frac{1}{4}$ af anastomosens cirkumferens (6), kan i udvalgte tilfælde behandles med suturering af defekten eller reanastomosering (6, 28). Disse såkaldte *salvage* procedurer skal, ved venstresidig lækage, foretages i kombination med en proksimal loop-stomi (35, 36). Der skal ved salvage procedure lægges vægt på, at de forstås af kolorektalkirurger, og at patientens kliniske tilstand nøje vurderes og sammenholdes med eventuelt eksisterende komorbiditet. Hvis patienter med mindre anastomosedefekter har fækal peritonit, har sepsis med organpåvirkning og / eller har betydelig komorbiditet, bør strategi for større anastomosedefekter vælges.

Ved større anastomosedefekter, mere end $\frac{1}{4}$ af cirkumferensen, vil patienterne oftest have generaliseret peritonitis, hvorfor resektion af anastomosen og etablering af en ende-stomi foreslås. Ved udvalgte patienter kan resektion af anastomosen og reanastomosering i kombination med proksimal loop-stomi foretages (33). I de sjældne tilfælde, hvor patienten ikke tåler kirurgisk indgreb, der overskrider 60-70 min, kan principperne

for damage control anvendes. I operationsbeskrivelse ved reoperation for anastomoselækage bør defektens størrelse, anastomosens vitalitet og graden af peritonitis som minimum fremgå.

Korrekt registrering i DCCG databasen og diagnosekodning

I DCCG databasen skal der registreres, hvorvidt patienten har haft kirurgiske komplikationer som følge af sin kirurgiske kræftbehandling indenfor 30 dage. Udover at registrere hvilken Clavien grad, som var relateret til AL, skal følgende registreres:

1. Gradering af anastomoselækage (Type A, Type B eller Type C)

Definition: Type A: kræver ikke aktiv terapeutisk behandling. Type B: aktiv terapeutisk behandling, men ikke re-laparotomi eller re-laparoskopi Type C: kræver re-laparotomi/re-laparoskopi. Aktiv terapeutisk behandling er enhver medicinsk, antibiotisk, endoskopisk eller kirurgisk intervention udført på indikationen anastomoselækage

2. Datoen for hvornår man har diagnosticeret anastomoselækage

Definition: Datoen er lig diagnosedato ved Grad A lækager. Diagnosedatoen er lig behandlingsdatoen for Grad B og C lækager.

3. Konsekvensen af anastomoselækage

Definition: Angiv den kliniske behandlingsmæssige konsekvens af anastomoselækagen. Ved re-anastomosering forstås re-operation, hvor anastomosen er nedbrudt og excideret, hvorefter der er anlagt en ny anastomose.

4. Hvorvidt det er anlagt en aflastende loop-stomi

Definition: Defineres som anlæggelse af midlertidig loop-ileostomi eller transversostomi med bevaret anastomose.

I forhold til korrekt registrering af ICD-10 diagnosekoder findes følgende muligheder og bør registreres i LPR i forbindelse med udskrivelse:

ICD-10	Forklarende tekst
DT813A	Anastomoselækage
DT813A1	Anastomoselækage, anastomose bevaret
DT813A2	Anastomoselækage, anastomose nedbrudt

Referencer

1. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreassen AH, Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2012;14(10):e661-7.
2. Würtz HJ, Bundgaard L, Rahr HB, Frostberg E. Anastomosis technique and leakage rates in minimally invasive surgery for right-sided colon cancer. A retrospective national cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(3):701-8.
3. Danish Colorectal Cancer Group. DCCG Årsrapport 2021. 2021.
4. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U, et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):120-4.
5. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Ann Surg.* 2014;259(5):930-8.
6. Krarup PM, Jorgensen LN, Harling H. Management of anastomotic leakage in a nationwide cohort of colonic cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2014;218(5):940-9.
7. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, 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.* 2010;147(3):339-51.
8. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg.* 2012;149(5):e345-9.
9. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(4):475-83.
10. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo GV, Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G, et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care.* 2014;29(4):528-32.
11. Hyman NH. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon.* 2009;7(1):31-5.
12. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19(4):213-6.
13. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):420-6.
14. 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(6):1195-9.
15. Adamina M, Warschkow R, Näf F, Hummel B, Rduch T, Lange J, et al. Monitoring c-reactive protein after laparoscopic colorectal surgery excludes infectious complications and allows for safe and early discharge. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2939-48.
16. Singh PP, 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(4):339-46.
17. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;264(2):252-6.
18. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg.* 2018;88(5):440-4.
19. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg.* 2020;107(13):1832-7.
20. Anastomotic leakage after elective colorectal surgery: a prospective multicentre observational study on use of the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein for diagnosis. *BJS Open.* 2020;4(3):499-507.

21. den Dulk M, Witvliet MJ, Kortram K, Neijenhuis PA, de Hingh IH, Engel AF, et al. The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: actively seek the leak. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):e528-33.
22. Tamini N, Cassini D, Giani A, Angrisani M, Famularo S, Oldani M, et al. Computed tomography in suspected anastomotic leakage after colorectal surgery: evaluating mortality rates after false-negative imaging. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(5):1049-53.
23. Kornmann VN, van Ramshorst B, Smits AB, Bollen TL, Boerma D. Beware of false-negative CT scan for anastomotic leakage after colonic surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(4):445-51.
24. Marres CCM, van de Ven AWH, Leijssen LGJ, Verbeek PCM, Bemelman WA, Buskens CJ. Colorectal anastomotic leak: delay in reintervention after false-negative computed tomography scan is a reason for concern. *Tech Coloproctol.* 2017;21(9):709-14.
25. 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(4):437-45.
26. Huijberts 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(6):843-8.
27. Kuv P, Benadjaoud S, Curis E, Boulay-Coletta I, Loriau J, Zins M. Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3543-51.
28. Fraccalvieri D, Biondo S, Saez J, Millan M, Kreisler E, Golda T, et al. Management of colorectal anastomotic leakage: differences between salvage and anastomotic takedown. *Am J Surg.* 2012;204(5):671-6.
29. Chang KH, Bourke MG, Kavanagh DO, Neary PC, O'Riordan JM. A systematic review of the role of re-laparoscopy in the management of complications following laparoscopic colorectal surgery. *Surgeon.* 2016;14(5):287-93.
30. Chen YC, Ke TW, Tsai YY, Fingerhut A, Chen WT. Laparoscopic redo anastomosis for management of intraperitoneal anastomotic leakage after colonic surgery. *BMC Surg.* 2022;22(1):116.
31. Vennix S, Abegg R, Bakker OJ, van den Boezem PB, Brokelman WJ, Sietses C, et al. Surgical re-interventions following colorectal surgery: open versus laparoscopic management of anastomotic leakage. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013;23(9):739-44.
32. Lee CM, Huh JW, Yun SH, Kim HC, Lee WY, Park YA, et al. Laparoscopic versus open reintervention for anastomotic leakage following minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2015;29(4):931-6.
33. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, et al. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg.* 2008;32(6):1147-56.
34. Byrn JC, Schlager A, Divino CM, Weber KJ, Baril DT, Aufses AH, Jr. The management of 38 anastomotic leaks after 1,684 intestinal resections. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(9):1346-53.
35. Francone TD, Saleem A, Read TA, Roberts PL, Marcello PW, Schoetz DJ, et al. Ultimate fate of the leaking intestinal anastomosis: does leak mean permanent stoma? *J Gastrointest Surg.* 2010;14(6):987-92.
36. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Dis.* 2010;12(10 Online):e216-23.