

# **ANASTOMOTISCHE STRICTUUR NA DE CORRECTIE VAN SLOKDARMATRESIE: EEN RETROSPECTIEVE STUDIE**

Laura Van Dorpe

Stamnummer: 01508416

Promotoren: Dr. Lucas Matthyssens, Prof. Dr. Stephanie Van Biervliet

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2019 – 2020

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.  
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.  
Ghent University, Library, 2021.

## Voorwoord

Graag wil ik enkele mensen bedanken die me geholpen hebben om deze masterproef tot een goed einde te brengen.

In de eerste plaats wil ik mijn promotoren Dr. Lucas Matthyssens (kinderchirurg, adjunct-kliniekhoofd gastro-intestinale heelkunde) en Prof. Dr. Stephanie Van Biervliet (kliniekhoofd kindergastro-enterologie) hartelijk bedanken voor hun fantastische steun. Zonder jullie zou de vaart eruit zijn gegaan en het resultaat minder zijn geworden. Dank voor jullie opmerkingen bij en kritiek op dit werkstuk.

Dr. Matthyssens volgde het retrospectief onderzoek vanaf het begin aandachtig op, stuurde me steeds bij waar nodig en gaf me verschillende nieuwe inzichten. Prof. Dr. Van Biervliet gaf me dan weer nauwkeurige feedback bij het schrijven van de masterproef en zorgde ervoor dat dit een aangenaam leesbaar geheel kon worden.

Vervolgens wil ik dr. De Buyser van de Cel Biostatistiek bedanken, om me te helpen bij de statistische analyses.

Ten slotte wens ik ook mijn ouders, mijn zussen en Arne te bedanken voor hun onuitputtelijk geloof in mij. Bedankt om de talloze versies van de masterproef door te lezen en me steeds te blijven ondersteunen.

Met oprechte dank,

Laura

# Inhoud

Abstract .....	1
Doel .....	1
Methode .....	1
Resultaten .....	1
Conclusie .....	1
Afkortingenlijst .....	2
Inleiding .....	3
1. Slokdarmatresie .....	3
1.1 Definitie en ontstaan .....	3
1.2 Classificatie .....	3
1.3 Diagnose .....	4
1.4 Maternale risicofactoren .....	4
1.5 Geassocieerde aandoeningen en genetica .....	5
1.6 Behandeling slokdarmatresie .....	5
1.7 Preoperatieve complicaties .....	6
1.8 Operatieve complicaties .....	6
1.9 Postoperatieve complicaties .....	6
1.10 Gastro-oesophageale reflux .....	7
2. Anastomotische strictuur bij slokdarmatresie .....	8
2.1 Definitie .....	8
2.2 Symptomen .....	8
2.3 Diagnose .....	9
2.4 Geassocieerde factoren .....	9
2.5 Preventie .....	10
2.6 Behandeling .....	12
2.7 Recurrente / refractaire stricturen .....	12
3. Vraagstelling .....	13
Methodologie .....	14
Resultaten .....	16
1. Beschrijvende parameters: slokdarmatresie .....	16
1.1 Populatie .....	16
1.2 Geboortegegevens .....	16
1.3 Maternale gegevens .....	17
1.4 Geassocieerde aandoeningen .....	17
1.5 Operatieve bevindingen .....	17

1.6 Postoperatieve bevindingen.....	18
1.7 Gastro-oesophageale reflux.....	18
1.8 Zuurremming.....	19
1.9 Anastomotische strictuur.....	19
1.10 Opvolging.....	19
2. Geassocieerde factoren voor anastomotische strictuur.....	25
2.1 Beschrijvende gegevens.....	25
2.2 Univariabele analyse.....	25
2.3 Multivariabele analyse.....	29
Discussie.....	30
1. De studiepopulatie.....	30
1.1 Geboortegegevens en mortaliteit.....	30
1.2 Maternale gegevens en prenatale diagnose.....	30
1.3 Geassocieerde aandoeningen.....	31
1.4 Operatieve bevindingen.....	31
1.5 Postoperatieve evolutie.....	32
1.6 Gastro-oesophageale reflux en zuurremming.....	33
2. Anastomotische strictuur.....	34
2.1 Voorkomen.....	34
2.2 Geboorte en zwangerschapsgerelateerde factoren.....	34
2.3 Geassocieerde aandoeningen.....	35
2.4 Operatieve bevindingen.....	35
2.5 Postoperatieve factoren.....	36
2.6 Gastro-oesophageale reflux en zuurremming.....	37
3. Kritische reflectie.....	37
4. Conclusie.....	38
Referenties.....	39

# Abstract

## Doel

Dit onderzoek analyseert de incidentie, symptomatologie, diagnose, behandeling, preventieve maatregelen en outcome van anastomotische strictuur binnen de populatie van kinderen behandeld en opgevolgd omwille van slokdarmatresie (oesophagus atresie, OA) in het UZ Gent.

## Methode

De medische dossiers van 86 kinderen met OA, geboren in de periode 1997-2017, werden retrospectief nagekeken. Anastomotische strictuur (AS) bij OA-patiënten werd gedefinieerd als het krijgen van minstens één dilatatie ter behandeling van de strictuur. Geassocieerde factoren voor het ontwikkelen van AS na het heelkundig herstel van OA werden geïdentificeerd via univariabele analyse, gevolgd door een multivariabele logistische regressieanalyse. Resultaten worden weergegeven als 'mediaan (interkwartielafstand)'. Significantie wordt bereikt bij een p-waarde < 0,05.

## Resultaten

69% (50/73) van de patiënten ontwikkelde een anastomotische strictuur (AS) na slokdarmherstel. Dit gaf aanleiding tot dysfagie, braken, voedselimpactie, cyanose/apneu, speekselvloed, regurgitatie, verslikken en respiratoire problemen.

De multivariabele logistische regressie (n=46) bij kinderen met neonataal primair herstel toonde enkel een significante associatie tussen anastomose onder veel tractie en het ontwikkelen van AS (p=0,034), maar niet bij een anastomose onder weinig of geen tractie, onafhankelijk van de andere variabelen. De andere onderzochte factoren toonden geen significante associatie met het ontwikkelen van AS.

De eerste dilatatie gebeurde 2 (1-7) maand na het slokdarmherstel. De mediane breedte van de eerste dilatator was 8 (6-9) mm. Het mediane aantal dilataties tot genezing was 3 (2-5) dilataties. De leeftijd bij de laatste dilatatie was 9 (4-21) maanden en de diameter van de laatst gebruikte dilatator bedroeg 9 (8-10) mm.

## Conclusie

Een anastomotische strictuur is een frequente complicatie na herstel van OA. Bij neonataal primair herstel blijkt anastomose onder veel tractie een onafhankelijke, significante associatie te vertonen met het ontwikkelen van AS vergeleken met anastomose onder weinig of geen tractie. Grote defecten, waarbij er tractie ontstaat op de naad bij neonataal primair herstel of waarbij primair herstel überhaupt onmogelijk is, vormen een uitdaging. Verder onderzoek is noodzakelijk om een techniek te ontwikkelen om ook in deze patiëntengroep de frequentie van AS te kunnen doen dalen.

## Afkortingenlijst

**AEF:** anophthalmia, esophageal, genital

**ARDS:** acute respiratory distress syndrome

**ARS:** anti-reflux surgery (antirefluxchirurgie)

**AS:** anastomotische strictuur

**BI:** betrouwbaarheidsinterval

**CAPS:** Canadian Association of Pediatric Surgery

**CHARGE:** Coloboma, Heart disease, Atresia choanae, Retarded growth, Genital anomalies, Ear anomalies

**EFTUD2:** elongation factor Tu GTP binding domain containing 2

**GOR:** gastro-oesophageale reflux

**H2RA:** H2-receptorantagonisten

**IQR:** interquartile range (interkwartielafstand)

**LGOA:** long gap oesophagus atresie

**OA:** oesophagus atresie

**OAVS:** Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum

**OR:** odds ratio

**PDS:** polydioxanonedraad

**PPI:** protonpompinhibitoren

**TOF:** tracheo-oesophageale fistel

**VACTERL:** Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula/esophageal atresia, Renal anomalies, Limb defects

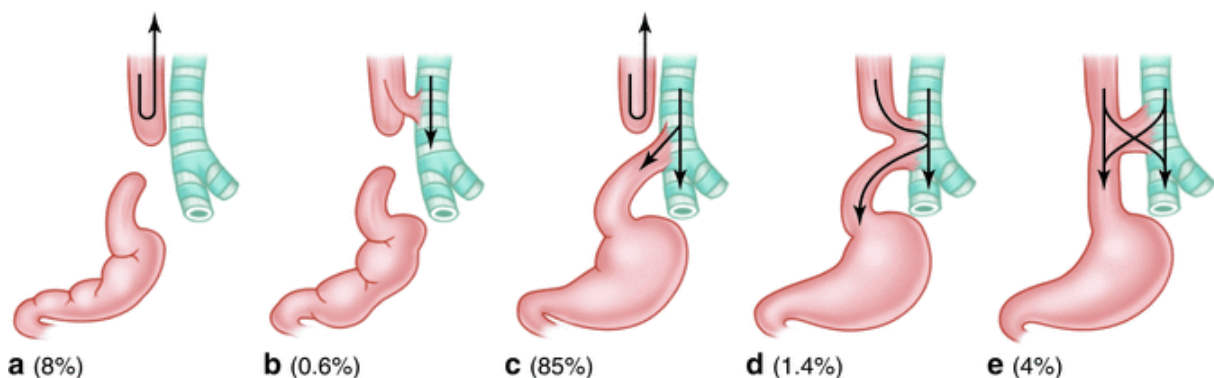
# Inleiding

## 1. Slokdarmatresie

### 1.1 Definitie en ontstaan

Slokdarmatresie (oesophagus atresie, OA) is een aangeboren afwijking waarbij de verbinding tussen slokdarm en maag ontbreekt, al dan niet in combinatie met een abnormale connectie tussen de trachea en oesophagus (tracheo-oesophageale fistel, TOF). Het is de meest voorkomende aangeboren afwijking van de slokdarm (1:2500-4000 geboortes) (1-3). De exacte oorzaak van OA is niet gekend (4). Tijdens de embryonale ontwikkeling vormt het respiratoire diverticulum waaruit de trachea en larynx ontstaan, zich als een evaginatie uit de voordarm rond dag 22. Vanuit de voordarm ontstaan onder meer oesophagus en maag. De tracheo-oesophageale groeve zorgt voor de splitsing tussen de trachea en oesophagus. Wanneer de splitsing niet correct plaatsvindt, kunnen een blind eindigende oesophagus (OA) en/of tracheo-oesophageale fistel (TOF) ontstaan.

### 1.2 Classificatie



**Figuur 1:** Gross-classificatie: soorten en hun respectievelijke prevalentie (5).

OA (met of zonder TOF) wordt geklasseerd volgens Gross. **Figuur 1** toont de 5 types OA volgens Gross met hun respectievelijke prevalentie: Gross-type A is een zuivere OA zonder TOF (8%). Gross-type B is erg zeldzaam (0,6%) en combineert Gross-type A met een proximale TOF. Gross-type C is de meest voorkomende vorm van OA, met een distale TOF (85%). Gross-type D is zeldzaam en heeft een proximale en distale TOF (1,4%). Gross-type E heeft enkel een TOF en wordt soms ook H-fistel genoemd (4%) (1, 5-7).

Daarnaast is er in de wetenschappelijke literatuur vaak sprake van 'Long Gap OA' (LGOA). De definitie van 'Long Gap' is echter onduidelijk: sommige auteurs definiëren dit als een maag zonder lucht op de RX-foto (Gross-type A of B), anderen bij een afstand tussen de slokdarmstompen van  $\geq 3$  cm (of 3 wervellichamen) (8). Nog anderen hebben het over LGOA

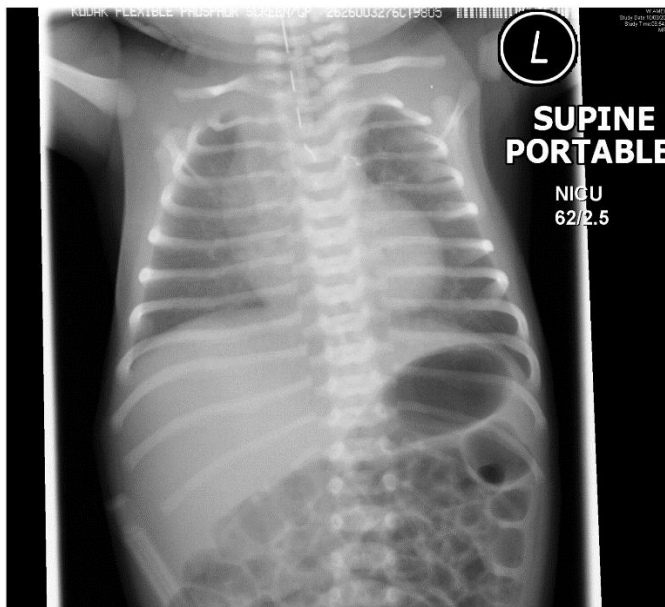


wanneer peroperatief de uiteinden niet door een primaire anastomose kunnen worden samengebracht (9).

### 1.3 Diagnose

Antenataal kan OA vermoed worden bij de standaard echografie op 20 weken zwangerschapsduur op basis van een kleine of afwezige maag, zeker in associatie met polyhydramnion (teveel aan vruchtwater) (10). De predictieve waarde hiervan is ongeveer 55% (11). Een MRI kan de diagnose bevestigen (12).

De meeste pasgeborenen met OA hebben overmatige speekselvloed en zogenaamd 'bellenblazen'. Bovendien bestaat er bij poging tot voeding een risico op aspiratie, cyanose en stikken (7, 11, 13). Wanneer men een nasogastrische sonde probeert te plaatsen, krult deze op en geraakt deze minder diep dan verwacht. De diagnose wordt bevestigd door een röntgenfoto van de thorax met een sonde in situ (zie **figuur 2**) (11).



**Figuur 2:** Röntgenfoto van de thorax met een radio-opake, eindigende sonde in situ bij een kind met OA (11).

### 1.4 Maternale risicofactoren

Verskillende maternale risicofactoren voor OA bij het kind zijn beschreven: primipara, lagere socio-economische klasse, roken, obesitas, acute respiratoire ziektes, binge-drinken, eten van ingelegd voedsel tijdens de zwangerschap en de behandeling van essentiële hypertensie met nifedipine. Foliumzuursupplementatie tijdens de zwangerschap zou het risico doen dalen (14-17). Ook diabetes zou een risicoverhoging met zich meebrengen, aangezien hyperglycemie en ketonemie teratogene effecten blijken te hebben (18).

## 1.5 Geassocieerde aandoeningen en genetica

Bij de helft van de kinderen met OA zijn er geassocieerde aangeboren malformaties. Deze malformaties kunnen geïsoleerd voorkomen of deel uitmaken van een syndroom of associatie. De VACTERL-associatie is een acroniem voor 'Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula/esophageal atresia, Renal anomalies, Limb defects'. Wanneer een kind naast OA nog minstens twee van deze bovenvermelde afwijkingen heeft, spreekt men van deze associatie. De meest frequente geassocieerde problemen zijn de aangeboren hartafwijkingen (29%), gevolgd door anorectale malformaties (14%) (19). Een hele waaier aan geassocieerde syndromen zijn gekend zoals CHARGE (Coloboma, Heart disease, Atresia choanae, Retarded growth, Genital anomalies, Ear anomalies), Potters syndroom, 'schisis' syndroom, Feingold syndroom, Rogers/AEG (anophthalmia, esophageal, genital) syndroom, Fanconi anemie, Pallister-Hall syndroom, OAVS (Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum)/Goldenhar syndroom, Martinez-Frias syndroom, trisomie 13, 18, 21 en 22q-, 13q-, 17q-, 16q24-microdeletie syndromen (19-23).

## 1.6 Behandeling slokdarmatresie

De behandeling van slokdarmatresie gebeurt steeds chirurgisch. Sinds de eerste succesvolle heilkundige correctie in 1941 werd de techniek verder verfijnd (24).

Bij voorkeur wordt een neonatale primaire correctie met het end-to-end aan elkaar zetten van de slokdarmstompen enkele dagen na de geboorte uitgevoerd. Wanneer de uiteinden echter te ver van elkaar verwijderd zijn, wordt voor een 'gestageerd herstel' gekozen met meerdere operaties waarbij het kind tijdelijk een gastrostomie krijgt om gevoed te kunnen worden. Daardoor kan het kind groeien en wordt een 'uitgestelde primaire anastomose' uitgevoerd. Om de periode tot uitgestelde primaire anastomose te verkleinen wordt soms de Fokertechniek gebruikt, waarbij aan de hand van hechtingen op beide slokdarmstompen leidend tot intrathoracale tractie, oesophageale verlenging beoogd wordt, om vervolgens een primaire anastomose uit te voeren. De Kimuratechniek is eveneens een vorm van elongatie waarbij een cutane cervico-oesophagostomie wordt aangelegd. In uitzonderlijke gevallen, wanneer zelfs een 'uitgestelde primaire anastomose' niet kan uitgevoerd worden of bij ernstige complicaties, zal een slokdarmvervanging uitgevoerd worden. Hiervoor kunnen de maag, dikke of dunne darm gebruikt worden (25).

De operatieve correctie van OA gebeurt klassiek via een posterolaterale thoracotomie (26). Een benadering via thoracoscopie gebeurt soms met gelijkaardige resultaten, maar de ingreep is technisch moeilijker en de operatietijd is langer. Voordelen zijn kleinere incisies, minder pijn, een mogelijk kortere hospitalisatie en een snellere eerste orale voeding (27-29).

## 1.7 Preoperatieve complicaties

Omdat OA meestal pas ontdekt wordt na de geboorte bij het verslikken in speeksel of voeding, kan soms neonataal een aspiratie of pneumonie aanwezig zijn (30). Er wordt gepoogd deze conservatief te behandelen met antibiotica en een Replogle sonde om verdere aspiratie te beperken. Bij een ernstig respiratoir beeld kan een urgente sluiting van de TOF nodig zijn om klinische stabilisatie te bekomen (31).

Pasgeborenen met OA en TOF hebben een risico op maagperforatie (32, 33). Dit wordt vaak gezien bij kinderen met nood aan mechanische ventilatie (32), maar kan ook bij spontaan ademende pasgeborenen optreden (34). Mogelijk is er een intrinsieke kwetsbaarheid van de maag door een gebrek aan prenatale stimulatie door de afwezigheid van slikken van amnionvocht (33, 35). Deze perforatie kan aanleiding geven tot een peritonitis en een tensiepneumoperitoneum (met hoogstand van het diafragma en cardiorespiratoire weerslag) waarvoor soms heelkundig ingrijpen noodzakelijk is (32).

## 1.8 Operatieve complicaties

Pasgeborenen met OA hebben vaak een afgenomen longcompliantie, zwakkere luchtwegen en een ventilatoir lek door verlies aan beademingsvolume via de fistel. Bij spontaan ademende baby's is dit probleem minder groot. Wanneer ventilatie niet te vermijden is, zou plaatsing van de endotracheale tube voorbij de fistel, eventueel geleid door flexibele tracheoscopie of afsluiten van de fistel met een ballon, kunnen helpen (36).

Vervolgens zijn er ook specifiek voor de thoracoscopische chirurgie complicaties met insufflatie van CO<sub>2</sub>. Er kan een intra-operatieve acidose en hypercapnie ontstaan, waarvan de exacte betekenis nog niet bekend is (37).

## 1.9 Postoperatieve complicaties

De meest frequente complicaties tijdens de eerste 30 dagen na de operatieve correctie van OA zijn anastomotische strictuur (zie verder), anastomotisch lek, chylothorax, recurrenente TOF en stembanddysfunctie (38).

### 1.9.1 Anastomotisch lek

Een postoperatief anastomotisch lek komt ongeveer in 18% van de patiënten met proximale OA en distale TOF voor, doch de frequentie neemt toe met de afstand tussen de 2 stompen (38). Curariseren van patiënten en flexie van de nek gedurende 3 tot 7 dagen na de operatie wordt soms gebruikt om de tractie op de anastomose te verminderen (39). Het lek wordt klinisch vastgesteld doordat het kind postoperatief een (tensie)pneumothorax ontwikkelt of via

een oesophagografie. Thoraxdrainage gevolgd door een heringreep is enkel nodig indien het een groot lek is of het kind in ademhalingsproblemen komt, want een beperkt lek sluit meestal spontaan. In extremis dient een cervicale oesophagostomie te worden aangelegd met in een tweede tijd een reanastomose of een slokdarmvervangingsgreep (40).

#### *1.9.2 Chylothorax*

Een chylothorax komt slechts bij 3% van de patiënten voor als gevolg van peroperatieve beschadiging van lymfevaten of de ductus thoracicus (38). Laesies boven de vijfde thoracale wervel geven meestal een linkszijdige en laesies eronder een rechtszijdige chylothorax (41). De conservatieve behandeling bestaat uit een dieet met middellange keten triglyceriden om de chylestroom in de ductus thoracicus te verminderen. Bij onvoldoende effect kan parenterale voeding en eventueel toediening van somatostatine of octreotide, thoracocentese of continue thoraxdrainage geprobeerd worden. Bij persistente chylothorax gaat men over tot chemische of heelkundige pleurodese of het sluiten van de ductus thoracicus via embolisatie of heelkunde. Zeer zelden is plaatsing van een pleuroperitoneale shunt nodig (42, 43).

#### *1.9.3 Recurrente fistels*

Na de operatie voor OA ontstaan in 3-10% fistels. Hiertoe behoren zowel eerder gemiste tweede fistels als recurrente fistels (39). Preoperatieve tracheoscopie zou de kans om een hogere fistel te missen verminderen (36). Patiënten met een langere afstand tussen de twee slokdarmeinden en met anastomotisch lek hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een recurrente fistel (38). Het kan enkele maanden duren vooraleer de diagnose van de recurrente of gemiste TOF wordt vermoed. De diagnose wordt gesteld middels tracheoscopie. De behandeling is een heringreep die echter technisch moeilijker is dan de initiële behandeling omwille van littekenvorming (44).

#### *1.9.4 Stembanddysfunctie*

Stembanddysfunctie komt voor bij 5% van de patiënten als gevolg van een abnormale nervus laryngeus recurrens functie. Deze zenuw kan congenitaal of iatrogeen beschadigd zijn. De complicatie is bij de meeste patiënten tijdelijk (38, 45).

### 1.10 Gastro-oesophageale reflux

Gastro-oesophageale reflux (GOR) wordt gedefinieerd als de onvrijwillige retrograde passage van maaginhoud in de oesophagus met of zonder regurgitatie of braken (46). De gerapporteerde incidentie van postoperatieve GOR bij OA-patiënten varieert van 27% tot 75% (47). GOR bij OA is waarschijnlijk multifactorieel. Factoren zoals transiënte distale slokdarmsfincterrelaxatie, intrinsieke slokdarmdysmotiliteit, een korter intra-abdominale slokdarmsegment, peroperatieve beschadiging van de nervus vagus en anatomische

veranderingen in de hoek van His zouden hierin een rol spelen. In 66% van alle GOR-episoden was er geen klaringsmechanisme voor de reflux aanwezig. Bij de meeste slikmomenten (78,8%) waren abnormale motiliteitspatronen aanwezig. De bolustransitie op impedantiemetrie was in slechts 40,9% van de slikmomenten normaal. Maaglediging was vertraagd bij 57,1% van de kinderen en bij 22,2% van de volwassenen met OA (48).

GOR kan leiden tot complicaties zoals ademhalingsproblemen, recidiverende longontstekingen of onvoldoende gewichtstoename. Postoperatieve GOR kan ook anastomotische stricturen verergeren (47).

De meeste behandelteams gebruiken anti-reflux medicatie (protonpompinhibitoren, PPI of H2-receptorantagonisten, H2RA) in de postoperatieve periode. Een meeting survey van de Canadian Association of Pediatric Surgery (CAPS) toonde dat 74% van de kinderchirurgen de medicatie onmiddellijk startte na de operatie. 11% startte deze bij de eerste voeding, terwijl 14% dit enkel deed bij GOR-symptomen. De behandelduur was gemiddeld 3 tot 6 maand bij 37% en 6 tot 12 maand bij 35% van de patiënten (47).

Bij symptomatische therapieresistente GOR na OA is antirefluxchirurgie aangewezen. Het aantal patiënten dat een maagfunduplicatie nodig heeft, varieert in de literatuur van 15 tot 70%. Bij de meeste patiënten zorgt dit voor een verbetering van de symptomen doch een falen van de ingreep wordt beschreven bij 10 tot 50% van de kinderen met OA (49).

## 2. Anastomotische strictuur bij slokdarmatresie

### 2.1 Definitie

Anastomotische strictuur (AS) is de meest voorkomende complicatie na een chirurgisch herstel van slokdarmatresie. AS is een vernauwing van het lumen op het niveau van de slokdarmanastomose (2). De frequentie van het optreden van AS varieerde van 24% tot 79% (50). Een meta-analyse uit 2012 beschreef dat AS voorkomt bij 16,3% na coloninterpositie, bij 17,7% na maagoptrekking en bij 50% na dunne darm interpositie (51).

### 2.2 Symptomen

Een AS kan zich presenteren door slikproblemen waaronder dysfagie, regurgitatie, braken, hoesten, overmatige speekselvloed, slecht of traag eten. Daarnaast kan het kind ook een vreemd lichaam obstructie hebben (waaronder een voedselbolus). Luchtwegproblemen met zuurstofdesaturatie tijdens het eten en recurrenente respiratoire infecties worden vaak gezien. Indien de AS leidt tot onvoldoende calorische inname kan ook een slechte gewichtstoename en secundair een groeiachterstand ontstaan (52-57).

Het is belangrijk om het onderscheid te maken tussen AS en andere complicaties die gelijkaardige symptomen kunnen geven zoals slokdarmdysmotiliteit, recurrenente fistel, GOR, eosinofiele oesofagitis, tracheomalacie, laryngeale splitsing en stembanddysfunctie (39, 58).

### 2.3 Diagnose

De diagnose alsook de ernst en de exacte locatie van de AS kunnen vastgesteld worden met een contrastoesophagografie (slikfoto) (26, 52, 54). Er kan voor verschillende strategieën gekozen worden. Men kan wachten op klinische symptomen alvorens contrastonderzoek uit te voeren ofwel voert men het routinematig op vast(e) tijdstip(pen) na de operatie uit: binnen de 4 weken (57) of na 1-3, 6-8 en 12 maanden (59, 60).

Het is echter niet omdat een vernauwing op de postoperatieve slikfoto wordt gezien, dat het kind ook symptomen van AS zal ontwikkelen. Indien er gewacht wordt op klachten, zal het eindresultaat even goed zijn, maar zullen er minder dilataties uitgevoerd worden (55). Daarom vinden sommige auteurs het belangrijk om te wachten tot de ontwikkeling van symptomen vooraleer de AS te gaan behandelen (2, 61).

### 2.4 Geassocieerde factoren

Heel wat geassocieerde factoren voor het ontwikkelen van AS na de correctie van OA werden reeds onderzocht (zie **tabel 1**).

#### 2.4.1 Preoperatieve factoren

Er is nog controverse over de associatie van geboortegewicht met AS. De meerderheid van de onderzoekers (26, 52, 54, 62, 63) zagen geen significante associatie, maar soms werd een lager geboortegewicht (64) of een geboortegewicht >2500 g wel als significant associatief weerhouden (65).

Geslacht, zwangerschapsduur, ras, tweeling, leeftijd van de moeder, antenataal vermoeden van OA, late initiële diagnose van OA en intra-uteriene groeiretardatie werden door geen van de onderzoeksgroepen als significante associatie met AS weerhouden (26, 52, 54, 62-65).

#### 2.4.2 Geassocieerde aandoeningen

De VACTERL-associatie en de aanwezigheid van andere aangeboren afwijkingen werd door geen van de onderzoekers als significante associatie met AS gezien (26, 52, 54, 62-64). Nice et al. zagen echter een significante associatie tussen patiënten met een cardiovasculaire anomalie en het minder voorkomen van anastomotische strictuur (26). Bij de meeste onderzoekers had tracheomalacie geen significante associatie met AS (26, 52, 54), terwijl Okata et al. deze significante associatie wel beschreven (62).

#### *2.4.3 Operatieve factoren*

Over het type OA volgens de Gross-classificatie waren er zeer variërende resultaten over het al dan niet geassocieerd zijn met AS (26, 54, 64). In de vergelijking van de benaderingsmanier toonden Nice et al. aan dat er significant meer AS voorkwam bij thoracoscopisch herstel dan bij thoracotomie (26). Het type herstel (neonataal primair of uitgesteld primair) kon in functie van de studie al dan niet een significante associatie aantonen tussen uitgesteld primair herstel en AS (26, 63). Een anastomose onder tractie leek in alle studies geassocieerd met AS (52, 54, 62, 65). Over de invloed van de aanwezigheid van een 'long gap' was er echter blijvende controverse in de literatuur (54, 62, 64, 65). De leeftijd bij het slokdarmherstel toonde geen significante associatie met AS (62).

#### *2.4.4 Postoperatieve factoren*

Over de invloed van GOR was er verdeeldheid tussen de onderzoeksgroepen (52, 54, 62, 63). Bij geen van de onderzoeksgroepen werd een significante associatie tussen anastomotisch lek, recurrenente fistels, tijd tot eerste orale voeding, noodzaak tot een gastrostomiesonde, intubatieduur en duur van het ziekenhuisverblijf met AS gezien (26, 52, 54, 63, 65).

### 2.5 Preventie

Protonpompinhibitoren (PPI, bv. omeprazol) of H<sub>2</sub>-receptorantagonisten (H<sub>2</sub>RA, bv. ranitidine) worden gebruikt om de slokdarmanastomose te beschermen tegen zure oprispingen (reflux) om zo het risico op AS te verminderen (56, 57, 59, 60, 65). Krishnan et al. raden aan GOR met zuurremmende middelen te behandelen bij alle OA patiënten tijdens de neonatale periode (2).

**Tabel 1:** Geassocieerde factoren met AS na correctie van OA. Per factor werd aangegeven in welke studies deze significant of niet significant werden genoteerd.

	Significant	Niet significant
<b>Preoperatieve factoren</b>		
Geslacht	-	(26, 52, 54, 62-65)
Geboortegewicht	(64, 65)	(26, 52, 54, 62, 63)
Zwangerschapsduur	-	(26, 52, 54, 62, 63, 65)
Ras	-	(26, 63)
Tweeling	-	(54)
Leeftijd van de moeder	-	(26)
Antenataal vermoeden van OA	-	(63)
Late initiële diagnose van OA	-	(63)
Intra-uteriene groeiretardatie	-	(52)
<b>Geassocieerde aandoeningen</b>		
VACTERL-associatie	-	(52, 54, 62)
Andere aangeboren afwijkingen	(26)	(26, 54, 62, 63)
Tracheomalacie	(62)	(52, 54)
<b>Operatieve factoren</b>		
Gross-classificatie	(26, 54)	(64)
Type operatie	(26)	-
Leeftijd herstel	-	(62)
Type herstel	(26)	(63)
Anastomose onder tractie	(52, 54, 62, 65)	-
'Long gap'	(54, 65)	(62, 64)
<b>Postoperatieve factoren</b>		
Anastomotisch lek	-	(26, 52, 54, 63, 65)
Recurrente fistels	-	(52, 63)
Tijd tot eerste orale voeding	-	(26, 63)
Noodzaak tot een gastrostomiesonde	-	(26)
Intubatieduur	-	(26, 52)
Duur van het ziekenhuisverblijf	-	(26)
GOR	(54)	(52, 62, 63)
<b>Preventie</b>		
PPI: prevalentie AS	-	(57, 59, 65)
PPI: leeftijd eerste dilatatie	(57, 60)	(65)
H2RA: prevalentie AS	(56)	-



## 2.6 Behandeling

De behandeling van AS is dilatatie. Dit kan een bougiedilatatie, fluoroscopische of endoscopische ballondilatatie zijn (26, 52, 54-57, 59, 60, 62, 64, 66-69). Wanneer ballondilatatie en bougiedilatatie vergeleken werden, zou ballondilatatie het aantal dilataties verminderen en het succes verhogen zonder echter het aantal complicaties te verminderen (70, 71). Studies waren moeilijk te vergelijken door verschillen in de definitie van strictuur en succes en in het rapporteren van complicaties (per patiënt of per procedure). Een review uit 2009 toonde geen significant verschil aan tussen Savary bougies en ballondilatoren voor benigne oesophageale stricturen bij volwassenen, maar bougies waren kosteneffectiever aangezien ze herbruikbaar zijn (72).

Routinematige ballondilatatie vanaf 3 weken postoperatief, vergeleken met dilatatie op indicatie van symptomen toonde aan dat er meer dilataties uitgevoerd werden bij de routinegroep dan bij de controlegroep met dezelfde lange termijn resultaten (55).

Slokdarmperforatie is een mogelijk risico van dilatatie met een prevalentie van 1,8% na ballondilatatie volgens een systematische review uit 2013. Dit betekent ongeveer één perforatie per 50 dilataties. De meeste perforaties zijn conservatief te behandelen. Slechts één op zeven perforaties heeft heelkundige correctie nodig (67). Dit kan echter een rol spelen in het ontstaan van een recurrenente of nieuwe postoperatieve fistel (39).

## 2.7 Recurrente / refractaire stricturen

Exacte definities voor recurrenente of refractaire strictuur ontbreken. Krishnan et al. stellen dat recurrenente strictuur gedefinieerd moet worden als drie of meer klinisch relevante strictuurrecidieven (2). Thomson et al. benoemen een strictuur recurrenente wanneer het onmogelijk is om een voldoende brede lumenale diameter te bekomen gedurende vier weken eens de correcte diameter voor de leeftijd aanwezig is. Refractaire strictuur werd gedefinieerd door Thomson et al. als een strictuur die na een maximum van vijf dilataties met maximaal vier weken interval nog steeds voor problemen zorgt (73). Wanneer recurrenente stricturen optreden, kiest men soms voor bijkomende behandelingen naast de dilataties zoals intralesionele steroïden, mitomycine C, oesophageale stents of endoscopische incisies. Omdat het aantal behandelde patiënten klein is en de resultaten soms tegenstrijdig zijn, is er nog geen standaardaanbeveling voor patiënten met OA en recurrenente AS (2, 74-79).

### 3. Vraagstelling

Vanwege onduidelijkheden in de literatuur werd besloten om de incidentie, symptomatologie, diagnose, behandeling, preventieve maatregelen en outcome van AS na te kijken bij patiënten behandeld voor OA in het Universitair Ziekenhuis Gent en deze resultaten te vergelijken met de literatuurgegevens.

## Methodologie

Deze retrospectieve studie includeerde alle patiënten met OA en/of TOF geboren tussen januari 1997 en december 2017 en behandeld voor ofwel de slokdarmatresie ofwel de anastomotische strictuur in het Universitair Ziekenhuis Gent. Het onderzoek werd goedgekeurd door de Commissie voor Medische Ethiek van UZ Gent met het Belgische Registratienummer B670201836830. Alle data werden geanonimiseerd en informed consent was niet nodig.

De dossiers werden nagekeken tot 01/08/2019 en volgende gegevens werden genoteerd:

**Geboortegegevens:** geslacht, geboortegewicht, zwangerschapsduur, apgarscore, meerlingzwangerschap en eventueel moment en oorzaak van overlijden.

**Maternale gegevens:** pariteit, maternale risicofactoren (obesitas, diabetes, arteriële hypertensie, roken), antenataal vermoeden op OA en intra-uteriene groeiretardatie.

**Geassocieerde aandoeningen:** VACTERL-associatie, genetische anomalieën en andere aandoeningen.

**Operatieve factoren:** Gross-classificatie, het type operatie (thoracoscopie – thoracotomie - laparotomie), het type herstel (neonataal primair – uitgesteld primair - interpositie), type anastomose (end-to-side – end-to-end), de gebruikte hechtdraad, de aanwezigheid van tractie, leeftijd bij eerste operatie (in dagen) en leeftijd bij definitieve operatie (in dagen).

De operatieve behandeling werd ingedeeld in ‘neonatale primaire anastomose met tractie’ en ‘neonatale primaire anastomose zonder/met weinig tractie’, waarbij de aanwezigheid van ‘tractie’ berustte op een inschatting van de chirurg vermeld in het operatieverslag.

**Postoperatieve data:** curarisatie, intubatieduur, vermoeden van mediastinitis, slikfoto, anastomotisch lek op slikfoto, recurrenente fistels, tijd tot start oraal voeden (in dagen), de nood aan sondevoeding en verblijfsduur.

**Preventieve behandelingen:** PPI en H2RA.

De kortste periode in onze populatie tussen de definitieve operatie en de eerste dilatatie (behandeling) was 24 dagen. Vandaar werd het opstarten van medicatie binnen de 21 dagen na de definitieve operatie als cutoff waarde gebruikt om zuurremming te definiëren als ‘preventief’.

**Ontwikkelen van AS:** symptomen en de datum slikfoto voor de eerste dilatatie.

Alle patiënten die minstens één van de symptomen suggestief voor AS presenteerden, ondergingen bijkomend onderzoek waaronder een slikfoto met contrast of een endoscopie om de strictuur te bevestigen en de lokalisatie en ernst te identificeren.

**Strictuurbehandeling:** technieken, breedte van de dilatator, timing en frequentie van de behandeling tot genezing, inclusief de datum van de laatste behandeling.

**GOR:** aanwezigheid, diagnostische techniek en behandeling.

**Opvolging:** huidige leeftijd, opvolging in het UZ Gent in het algemeen en op de diensten kindergastro-enterologie/kinderchirurgie in het bijzonder en de laatste gastroscopie met bevindingen.

Gezien geen van de continue variabelen normaal verdeeld waren volgens de Shapiro-Wilk test werden de resultaten weergegeven als mediaan (IQR). Voor de categorische variabelen werd een Chi-Square test of Fisher's exact test gebruikt. Voor continue variabelen werd een enkelvoudige logistische regressie gebruikt.

Een univariabele analyse werd gevolgd door multivariabele logistische regressieanalyse om geassocieerde factoren voor AS te identificeren. Alle testen waren 2-zijdig en een p-waarde kleiner dan 0.05 werd als significant gezien. De statistische analyse van de data werd uitgevoerd met SPSS Statistics 26.

# Resultaten

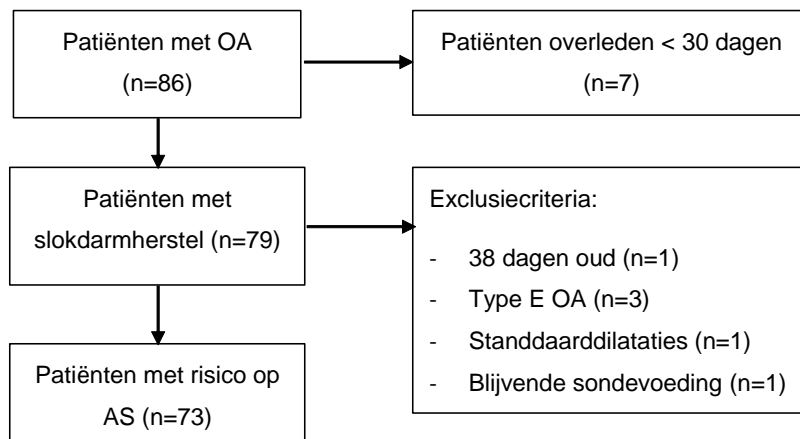
## 1. Beschrijvende parameters: slokdarmatresie

### 1.1 Populatie

In het UZ Gent werden over een periode van 20 jaar 86 kinderen met slokdarmatresie behandeld en/of opgevolgd (**figuur 3**). Zeven kinderen overleden voor ze een slokdarmherstel kregen. Twee hiervan kregen een explorerende operatie zonder herstel. De resterende patiëntengroep (n=79) werd geëvalueerd voor het ontwikkelen van een AS na slokdarmherstel. Voor de analyse van de risico's op AS werden er nog zes kinderen geëxcludeerd. Eén kind overleed op de leeftijd van 38 dagen. Drie kinderen hadden slokdarmtype E, waarbij geen heelkundige anastomose van de slokdarmuiteinden plaatsvond, waardoor zij geen strictuur konden ontwikkelen. Eén kind kreeg standaarddilataties in de Verenigde Staten. Aangezien niet geweten is of dat kind zonder deze standaardbehandeling AS zou ontwikkelen of niet, werd dit kind geëxcludeerd bij het al dan niet krijgen van een strictuur. Vervolgens was er één kind dat blijvend sondevoeding kreeg en dus ook geen strictuur kon ontwikkelen. In totaal werd het risico op AS voor 73 kinderen bekeken.

Uiteindelijk zouden nog vijf kinderen van de studiegroep overlijden op een mediane leeftijd van 187 dagen (160-222). Drie van de kinderen die overleden ontwikkelden stricturen.

Voor de beschrijvende gegevens wordt voor (pre)operatieve data verwezen naar **tabel 2a** en voor postoperatieve data naar **tabel 2b**.



**Figuur 3:** Patiënten met slokdarmherstel en risico op AS.

### 1.2 Geboortegegevens

13 van de 86 kinderen overleden (15%). Bij vier kinderen was dit door multipele congenitale afwijkingen, bij twee hiervan was de reden cardiaal, bij twee pulmonaal, bij twee tijdens of ten gevolge van een operatie, bij één door darmnecrose en bij één slokdarmatresie-gerelateerd.

Bij één kind werd de reden niet vermeld. De kinderen overleden met een mediaan van 5 (1-175) dagen.

### 1.3 Maternale gegevens

Van de moeders van 73 kinderen was bij 44 het kind met slokdarmatresie hun eerste kind. Bij 34 van de 86 kinderen was er een antenataal vermoeden op slokdarmatresie (polyhydramnion en/of een enkele umbilicale arterie). Bij 31 kinderen was polyhydramnion antenataal aanwezig en bij vijf kinderen een enkele umbilicale arterie. Twee kinderen hadden dus zowel polyhydramnion als een enkele umbilicale arterie.

### 1.4 Geassocieerde aandoeningen

22 van de 86 kinderen hadden een geïsoleerde vorm van slokdarmatresie.

Van de 64 niet-geïsoleerde OA-patiënten hadden vijf kinderen een chromosomale aandoening: er waren drie kinderen met trisomie 18, één kind met trisomie 21 en één kind met triple X-syndroom. Dertien kinderen hadden een syndromale, niet-chromosomale aandoening: er waren zes kinderen met CHARGE, drie kinderen met het Goldenharsyndroom, één kind met het Marfansyndroom, één kind met het Towns-Brockssyndroom, één kind met het EFTUD2 (elongation factor Tu GTP binding domain containing 2) - syndroom en één kind met het Feingoldsyndroom. 46 kinderen hadden een niet-syndromale, niet-chromosomale vorm van slokdarmatresie, waartoe ook de VACTERL-aandoeningen behoorden.

62 van de 86 kinderen hadden minstens één van de overige VACTERL-aandoeningen. 25 van de 86 kinderen hadden naast OA nog twee van de VACTERL-aandoeningen waardoor ze de VACTERL-associatie hadden. Zeven kinderen hiervan hadden ook een ander syndroom of chromosoomafwijking. Van de 86 kinderen hadden 53 kinderen een cardiale afwijking. Bij de kinderen met een cardiale afwijking was dit bij 30 kinderen van de 86 een mineure afwijking en bij 23 kinderen van de 86 een majeure afwijking, waarbij een majeure afwijking gedefinieerd werd als een afwijking met hemodynamische weerslag en/of waarbij een interventie noodzakelijk was.

### 1.5 Operatieve bevindingen

De Gross-classificatie was beschikbaar voor 81 kinderen: 7% type A (n=6), 86% type C (n=70), 3% type D (n=2), 4% type E (n=3).

Van de onderzochte groep werden er 68 hersteloperaties in het UZ Gent uitgevoerd en 11 kinderen werden gevolgd na een herstel elders.

Bij twee kinderen van de studiegroep werd het type operatie bij het slokdarmherstel niet vermeld. Een rechter thoracotomie gebeurde bij 78% (60/77) van de kinderen. Een

laparotomie voorafgegaan door een rechter thoracotomie gebeurde bij 14% (11/77). Er was een cervicale benadering bij 3% (2/77) en eveneens bij 3% een thoracoscopisch herstel. Een linker thoracotomie was noodzakelijk in 1% (1/77) wegens de aanwezigheid van een tetralogie van Fallot. Tenslotte werd één kind in het buitenland behandeld via de Fokertechniek.

Een neonataal primair herstel werd uitgevoerd bij 73% (58/79), een uitgesteld primair herstel bij 22% (17/79) en interpositie bij 5% (4/79): drie patiënten kregen een maagoptrekking en één kreeg een jejunuminterpositie.

De tractie op de anastomose werd vermeld bij 49/58 kinderen die een neonataal primair herstel kregen. Hiervan hadden 35 kinderen (71%) weinig/geen tractie en 14 (29%) veel tractie.

Het type hechtdraad werd bij 58 kinderen beschreven: 81% (47/58) polyglactine (Vicryl®) (5-0 bij 36), 19% (11/58) polydioxanonedraad (PDS®) (6-0 bij 5).

De aanwezigheid van een transanastomotische sonde werd bij 59/79 kinderen genoteerd.

De 77 kinderen waarbij de datum van eerste ingreep genoteerd werd hadden een mediane leeftijd van 2 (1-3) dagen. Eén kind met slokdarmatresie type E werd laattijdig gediagnosticeerd waardoor het herstel pas op de leeftijd van 246 dagen plaatsvond. De datum van slokdarmherstel werd genoteerd bij 77 kinderen, de mediane leeftijd was 3 (1-51) dagen. De 21 kinderen met een uitgestelde primaire anastomose of interpositie hadden echter een mediane leeftijd van 109 (62-128) dagen.

## 1.6 Postoperatieve bevindingen

Een vermoeden op mediastinitis was bij 26% (20/77) terug te vinden in het dossier. Het werd vermoed op basis van vuil of toegenomen drainagevocht (n=8), nood aan antibiotica (n=5), koorts (n=2) of pleuravocht (n=1). Bij vier kinderen stond er geen specifieke reden vermeld. Bij 64 kinderen werd een slikfoto teruggevonden 8 (7-12) dagen na de operatie. Bij vijf kinderen was een lek te zien.

## 1.7 Gastro-oesophageale reflux

GOR werd gedocumenteerd bij 31 patiënten op basis van pH-metrie, endoscopie, slikfoto's of klinisch vermoeden.

Antirefluxchirurgie (ARS) onder de vorm van een Nissenoperatie werd uitgevoerd bij 15 van hen op een mediane leeftijd van 7 (4-47) maand. Deze werd laparoscopisch uitgevoerd bij 11 kinderen en via laparotomie bij 3. Bij één patiënt was de wijze van ingrijpen niet gekend.

## 1.8 Zuurremming

Zuurremming werd gegeven aan 87% (67/77). Preventief ( $\leq 21$  dagen) werd er zuurremming gegeven aan 36% (H2RA: n=9, PPI: n=19). Bij de overige 49 werd pas later gestart met zuurremming.

## 1.9 Anastomotische strictuur

In de totale groep ontwikkelde 69% (50/73) een AS. Van de groep in het UZ Gent geopereerd was dit 65% (41/63). Symptomen van AS stonden vermeld bij 33 kinderen: dysfagie (n=22), braken (n=6), voedselimpactie (n=5), cyanose/apneu (n=4), speekselvloed (n=3), regurgitatie (n=3), verslikken (n=3) en respiratoire problemen (n=2). Vaak was er een combinatie van symptomen.

De eerste dilatatie werd 2 (1-7) maand na hun definitieve slokdarmherstel uitgevoerd met een bougiedilatator. Bij één kind gebeurde er eerst een ballondilatatie in een ander centrum.

Om uit te maken welke kinderen geen risico meer hadden op recidief van AS werd gekeken naar de maximale termijn tussen de dilataties bij de kinderen die meerdere dilataties nodig hadden. De cutoff waarde was 21 maand in een 95% betrouwbaarheidsinterval.

Omdat er nog geen 21 maand follow-up was in het onderzoek werden 5 kinderen als 'nog niet gekend genezen' gedefinieerd.

Bij de 41 overige vond de laatste dilatatie plaats op een mediane leeftijd van 9 (4-21) maand en hadden ze 3 (2-5) dilataties nodig. Toch had 51% (21/41) een recurrenente strictuur ( $\geq 3$  dilataties) en had 15% (6/41) een refractaire strictuur ( $> 5$  dilataties).

## 1.10 Opvolging

Opvolging werd genoteerd voor de levende kinderen. Bij 59 kinderen gebeurde een laatste gastroscopie op de mediane leeftijd van 4 (2-7) jaar. Hiervan waren er 41 normaal, hadden er tien oesophagitis en acht een AS.

De mediane opvolging in het UZ Gent was 6 (2-13) jaar.



**Tabel 2a:** Beschrijvende gegevens patiëntenpopulatie ((pre)operatieve data). N = totaal aantal patiënten voor wie deze factor werd onderzocht.

Gegevens		<i>n</i>	<i>Aantal / mediaan (IQR)</i>
<b>Geboortegegevens</b>			
Geslacht	<i>Man</i>	86	49 (57,0%)
	<i>Vrouw</i>	86	37 (43,0%)
Geboortegewicht (g)		80	2454 (2027-2914)
Laag geboortegewicht (<2500 g)		80	43 (53,8%)
Zwangerschapsduur (w)		84	37 (35-39)
Prematuur (<37 w)		84	34 (40,5%)
Tweeling		86	10 (11,6%)
Apgar 1'		76	8 (6-9)
Apgar 5'		76	8 (7-9)
Overleden		86	13 (15,1%)
Leeftijd overlijden (d)		13	5 (1-175)
<b>Maternale gegevens</b>			
Pariteit	<i>P1</i>	73	44 (60,3%)
	<i>P2</i>	73	18 (24,7%)
	<i>P3</i>	73	7 (9,6%)
	<i>P4-7</i>	73	4 (5,5%)
Maternale risicofactoren	<i>Obesitas</i>	86	1 (1,2%)
	<i>Diabetes</i>	86	2 (2,3%)
	<i>Arteriële hypertensie</i>	86	6 (7,0%)
	<i>Roken</i>	86	1 (1,2%)
Antenataal vermoeden	<i>Totaal</i>	86	34 (39,5%)
	<i>Polyhydramnion</i>	86	31 (36,0%)
	<i>Enkele umbilicale arterie</i>	86	5 (5,8%)
Intra-uteriene groeiretardatie		86	9 (10,5%)
<b>Geassocieerde aandoeningen</b>			
Vorm	<i>Geïsoleerde OA</i>	86	22 (25,6%)
	<i>Chromosomale aandoening</i>	86	5 (5,8%)
	<i>Syndromale, niet-chromosomale aandoening</i>	86	13 (15,1%)
	<i>Niet-syndromale, niet-chromosomale aandoening</i>	86	46 (53,5%)
	≥ 1 extra VACTERL		86

VACTERL-associatie		86	25 (29,1%)
Vertebrale afwijking		86	16 (18,6%)
Anale atresie		86	6 (7,0%)
Cardiale afwijking	<i>Totaal</i>	86	53 (61,6%)
	<i>Mineure afwijking</i>	86	30 (34,9%)
	<i>Majeure afwijking</i>	86	23 (26,7%)
Renale afwijking		86	12 (14,0%)
Ledemaatafwijking		86	8 (9,3%)
<b>Operatieve bevindingen</b>			
Gross-classificatie	<i>A</i>	81	6 (7,4%)
	<i>B</i>	81	0 (0,0%)
	<i>C</i>	81	70 (86,4%)
	<i>D</i>	81	2 (2,5%)
	<i>E</i>	81	3 (3,7%)
Type operatie bij herstel	<i>Rechter thoracotomie</i>	77	60 (77,9%)
	<i>Laparotomie</i>	77	11 (14,3%)
	<i>Cervicale benadering</i>	77	2 (2,6%)
	<i>Thoracoscopie</i>	77	2 (2,6%)
	<i>Linker thoracotomie</i>	77	1 (1,3%)
	<i>Fokertechniek</i>	77	1 (1,3%)
Type herstel	<i>Neonataal primair</i>	79	58 (73,4%)
	<i>Uitgesteld primair</i>	79	17 (21,5%)
	<i>Interpositie</i>	79	4 (5,1%)
Tractie neonataal primair herstel	<i>Anastomose met weinig/geen tractie</i>	49	35 (71,4%)
	<i>Anastomose met veel tractie</i>	49	14 (28,6%)
Soort anastomose	<i>End-to-end</i>	72	70 (97,2%)
	<i>End-to-side</i>	72	2 (2,8%)
Hechtdraad	<i>Vicryl</i>	58	47 (81,0%)
	<i>PDS</i>	58	11 (19,0%)
Leeftijd eerste operatie (d)		77	2 (1-3)
Leeftijd definitieve operatie (d)	<i>Totaal</i>	77	3 (1-51)
	<i>Geen neonataal primair herstel</i>	21	109 (62-128)

**Tabel 2b:** Beschrijvende gegevens patiëntenpopulatie (postoperatieve data). N = totaal aantal patiënten voor wie deze factor werd onderzocht.

Gegevens	<i>n</i>	Aantal / mediaan (IQR)
<b>Postoperatieve bevindingen</b>		
Postop curarisatie (d)	23	5 (3-5)
Postop intubatie (d)	66	7 (4-11)
Vermoeden op mediastinitis	77	20 (26,0%)
Postop slikfoto (d)	64	8 (7-12)
Lek op slikfoto	64	5 (7,8%)
Recurrente fistel	77	6 (7,0%)
Tijd tot start orale voeding (d)	36	10 (7-26)
Nood sondevoeding bij ontslag	78	28 (35,9%)
Verblijfsduur (d)	71	45 (21-89)
<b>GOR</b>		
Prevalentie	76	31 (40,8%)
ARS bij GOR	31	15 (48,4%)
Type ARS		
	<i>Laparoscopie</i>	14 (78,6%)
	<i>Laparotomie</i>	3 (21,4%)
Leeftijd kind bij ARS (m)	15	7 (4-47)
<b>Zuurremming</b>		
Zuurremming gehad totaal	77	67 (87,0%)
Soort zuurremming totaal		
	<i>H2RA</i>	9 (13,4%)
	<i>PPI</i>	48 (71,6%)
	<i>Beiden</i>	10 (14,9%)
Preventieve zuurremming		
	<i>Geen</i>	49 (63,6%)
	<i>H2RA</i>	9 (11,7%)
	<i>PPI</i>	19 (24,7%)
H2RA post slokdarmherstel (d)		
	<i>Totaal</i>	18 (22 (7-48))
	<i>H2RA ter preventie</i>	9 (7 (1-20))
	<i>H2RA later</i>	9 (44 (30-66))
H2RA starthoeveelheid (mg/d)		
	<i>Totaal</i>	11 (10 (6-50))
	<i>H2RA ter preventie</i>	5 (10 (5-45))
	<i>H2RA later</i>	6 (10 (5-143))
H2RA duur (j)		
	<i>Totaal</i>	17 (0 (0-2))
	<i>H2RA ter preventie</i>	9 (0 (0-0))
	<i>H2RA later</i>	8 (1 (0-2))

PPI post slokdarmherstel (d)	<i>Totaal</i>	58	42 (8-109)
	<i>PPI ter preventie</i>	19	7 (1-8)
	<i>PPI later</i>	29	64 (45-118)
	<i>PPI na H2RA</i>	10	92 (31-507)
PPI starthoeveelheid (mg/d)	<i>Totaal</i>	55	8 (5-10)
	<i>PPI ter preventie</i>	18	6 (3-8)
	<i>PPI later</i>	28	10 (5-10)
	<i>PPI na H2RA</i>	9	10 (6-15)
PPI duur (j)	<i>Totaal</i>	58	2 (1-5)
	<i>PPI ter preventie</i>	19	2 (1-3)
	<i>PPI later</i>	29	2 (1-5)
	<i>PPI na H2RA</i>	10	3 (2-8)
Zuurremming totale duur (j)		65	2 (1-5)
<b>Anastomotische strictuur</b>			
Prevalentie	<i>Totaal</i>	73	50 (68,5%)
	<i>Slokdarmherstel in UZ Gent</i>	63	41 (65,1%)
RX pre dilatatie post herstel (m)		26	1 (0-2)
Eerste dilatatie post herstel (m)		48	2 (1-7)
Eerste dilatatiesoort	<i>Bougie</i>	41	40 (97,6%)
	<i>Ballon</i>	41	1 (2,4%)
Eerste dilatatiebreedte (mm)		38	8 (6-9)
Laatste dilatatieleeftijd (m)		41	9 (4-21)
Laatste dilatatiebreedte (mm)		32	9 (8-10)
Frequentie dilateren tot genezen		41	3 (2-5)
Recurrente strictuur		41	21 (51,2%)
Refractaire strictuur		41	6 (14,6%)
<b>Opvolging</b>			
Laatste scopieleeftijd (j)		59	4 (2-7)
Laatste scopiebevindingen	<i>Anastomotische strictuur</i>	59	8 (13,6%)
	<i>Oesophagitis</i>	59	10 (16,9%)
	<i>Normaal</i>	59	41 (69,5%)
Huidige leeftijd (j)		73	11 (5-15)
UZ opvolging leeftijd (j)		73	6 (2-13)
Gastro/HLK opvolging leeftijd (j)		73	4 (2-10)
Reden stop opvolging	<i>Nog steeds in opvolging</i>	73	37 (50,7%)
	<i>Opvolging niet meer nodig</i>	73	6 (8,2%)

<i>Opvolging ander ziekenhuis</i>	73	3 (4,1%)
<i>Volwassen</i>	73	2 (2,7%)
<i>Niet vermeld</i>	73	25 (34,2%)

## 2. Geassocieerde factoren voor anastomotische strictuur

### 2.1 Beschrijvende gegevens

Anastomotische strictuur was aanwezig bij 50 van de 73 kinderen. In **tabel 3** worden mogelijke significante associaties met AS geïdentificeerd en bekeken per groep.

De groep 'gestageerd herstel' bevat zowel de kinderen met uitgestelde primaire anastomose als de kinderen met interpositie.

Voor de Gross-classificatie bleven enkel type A en C over bij de groep kinderen met het mogelijk ontwikkelen van een strictuur. Type B was afwezig in de gehele populatie, van de twee kinderen met type D was er één overleden en kreeg de andere blijvende sondevoeding en ook de kinderen met type E werden uit de analyse geëxcludeerd.

### 2.2 Univariabele analyse

In **tabel 3** staan de univariabele analyses met hun p-waarde vermeld. Uit deze univariabele analyses bleken geslacht en anastomose onder veel tractie bij neonataal primair herstel een significante associatie met anastomotische strictuur te vertonen.

**Tabel 3:** Mogelijke geassocieerde factoren voor het ontwikkelen van AS. N = totaal aantal patiënten per groep (AS of geen AS) voor wie deze risicofactor werd onderzocht. Legende bij p-waarden: a: Chi-Square test, b: Fisher Exact's test, c: Enkelvoudige logistische regressie. Significante waarden werden vet aangeduid.

Geassocieerde factoren		n	AS	n	Geen AS	P-waarde
<b>Preoperatief</b>						
Geslacht	Man	50	22 (57,9%)	23	16 (42,1%)	<b>0,042<sup>a</sup></b>
	Vrouw	50	28 (80,0%)	23	7 (20,0%)	
Laag geboortegewicht (<2500 g)	Ja	48	24 (63,2%)	22	14 (36,8%)	0,288 <sup>a</sup>
	Neen	48	24 (75,0%)	22	8 (25,0%)	
Prematuur (<37 w)	Ja	48	20 (71,4%)	23	8 (28,6%)	0,579 <sup>a</sup>
	Neen	48	28 (65,1%)	23	15 (34,9%)	
Tweeling	Ja	50	6 (75,0%)	23	2 (25,0%)	1 <sup>b</sup>
	Neen	50	44 (67,7%)	23	21 (32,3%)	
Apgar 1'		45	8 (6-9)	21	8 (6-9)	0,996 <sup>c</sup>
Apgar 5'		45	9 (8-9)	21	8 (7-10)	0,902 <sup>c</sup>
Antenataal vermoeden	Ja	50	21 (72,4%)	23	8 (27,6%)	0,558 <sup>a</sup>
	Neen	50	29 (65,9%)	23	15 (34,1%)	
Intra-uteriene groeiretardatie	Ja	50	5 (83,3%)	23	1 (16,7%)	0,658 <sup>b</sup>
	Neen	50	45 (67,2%)	23	22 (32,8%)	
<b>Geassocieerd</b>						
Geïsoleerde OA	Ja	50	14 (70,0%)	23	6 (30,0%)	0,865 <sup>a</sup>
	Neen	50	36 (67,9%)	23	17 (32,1%)	
Andere aangeboren afwijkingen	Geen	50	14 (70,0%)	23	6 (30,0%)	0,794 <sup>b</sup>
	Chrom.	50	1 (50,0%)	23	1 (50,0%)	
	Niet-syndr., niet-chrom.	50	27 (65,9%)	23	14 (34,1%)	
	Syndr., niet-chrom.	50	8 (80,0%)	23	2 (20,0%)	
≥ 1 extra aangeboren afwijking (VACTERL)	Ja	50	35 (67,3%)	23	17 (32,7%)	0,732 <sup>a</sup>
	Neen	50	15 (71,4%)	23	6 (28,6%)	
VACTERL-associatie	Ja	50	15 (71,4%)	23	6 (28,6%)	0,732 <sup>a</sup>
	Neen	50	35 (67,3%)	23	17 (32,7%)	
Vertebrale afwijking	Ja	50	9 (64,3%)	23	5 (35,7%)	0,754 <sup>b</sup>
	Neen	50	41 (69,5%)	23	18 (30,5%)	
Anale atresie	Ja	50	3 (60,0%)	23	2 (40,0%)	0,647 <sup>b</sup>

	<i>Neen</i>	50	47 (69,1%)	23	21 (30,9%)	
Cardiale afwijking	<i>Ja</i>	50	32 (72,7%)	23	12 (27,3%)	0,337 <sup>a</sup>
	<i>Neen</i>	50	18 (62,1%)	23	11 (37,9%)	
Type cardiale afwijking	<i>Geen</i>	50	18 (62,1%)	23	11 (37,9%)	0,269 <sup>a</sup>
	<i>Mineur</i>	50	23 (79,3%)	23	6 (20,7%)	
	<i>Majeur</i>	50	9 (60,0%)	23	6 (40,0%)	
Renale afwijking	<i>Ja</i>	50	6 (54,5%)	23	5 (45,5%)	0,306 <sup>b</sup>
	<i>Neen</i>	50	44 (71,0%)	23	18 (29,0%)	
Ledemaatafwijking	<i>Ja</i>	50	4 (66,7%)	23	2 (33,3%)	1 <sup>b</sup>
	<i>Neen</i>	50	46 (68,7%)	23	21 (31,3%)	
<b>Operatief</b>						
Gross-classificatie	<i>A</i>	50	4 (80,0%)	23	1 (20,0%)	1 <sup>b</sup>
	<i>C</i>	50	46 (67,6%)	23	22 (32,4%)	
Soort herstel	<i>Neonataal</i>	50	34 (63,0%)	23	20 (37,0%)	0,271 <sup>b</sup>
	<i>primair</i>					
	<i>Uitgesteld</i>	50	12 (80,0%)	23	3 (20,0%)	
	<i>primair</i>					
	<i>Interpositie</i>	50	4 (100,0%)	23	0 (0,0%)	
Gestageerd herstel	<i>Ja</i>	50	16 (84,2%)	23	3 (15,8%)	0,086 <sup>a</sup>
	<i>Neen</i>	50	34 (63,0%)	23	20 (37,0%)	
Tractie bij neonataal	<i>Weinig/</i>	29	17 (53,1%)	17	15 (46,9%)	<b>0,035<sup>a</sup></b>
primair herstel	<i>geen</i>					
	<i>Veel</i>	29	12 (85,7%)	17	2 (14,3%)	
Hechtdraad	<i>Vicryl</i>	39	32 (72,7%)	14	12 (27,3%)	1 <sup>b</sup>
	<i>PDS</i>	39	7 (77,8%)	14	2 (22,2%)	
Leeftijd eerste		49	2 (1-4)	22	1 (1-2)	0,094 <sup>c</sup>
operatie (d)						
Leeftijd definitief		49	4 (1-72)	22	2 (1-3)	0,125 <sup>c</sup>
herstel (d)						
<b>Postoperatief</b>						
Vermoeden op	<i>Ja</i>	50	16 (80,0%)	22	4 (20,0%)	0,228 <sup>a</sup>
mediastinitis	<i>Neen</i>	50	34 (65,4%)	22	18 (34,6%)	
Lek op slikfoto	<i>Ja</i>	39	5 (100,0%)	21	0 (0,0%)	0,152 <sup>b</sup>
	<i>Neen</i>	39	34 (61,8%)	21	21 (38,2%)	
Recurrente fistel	<i>Ja</i>	50	5 (83,3%)	22	1 (16,7%)	0,660 <sup>b</sup>
	<i>Neen</i>	50	45 (68,2%)	22	21 (31,8%)	



	Tijd start orale voeding (d)		25	10 (7-30)	9	7 (7-18)	0,328 <sup>c</sup>
	Nood sondevoeding bij ontslag	<i>Ja</i>	50	21 (80,8%)	23	5 (19,2%)	0,117 <sup>a</sup>
		<i>Neen</i>	50	29 (63,0%)	23	17 (37,0%)	
	Intubatieduur postop (d)		41	8 (5-13)	20	7 (4-9)	0,405 <sup>c</sup>
	Verblijfsduur (d)		46	56 (22-100)	19	33 (20-63)	0,124 <sup>c</sup>
<b>GOR</b>	Preventieve zuurremming	<i>Ja</i>	50	18 (66,7%)	22	9 (33,3%)	0,692 <sup>a</sup>
		<i>Neen</i>	50	32 (71,1%)	22	13 (28,9%)	
	GOR	<i>Ja</i>	50	24 (82,8%)	21	5 (17,2%)	0,058 <sup>a</sup>
		<i>Neen</i>	50	26 (61,9%)	21	16 (38,1%)	

### 2.3 Multivariabele analyse

Voor het finale model werd gekozen voor geslacht en anastomose onder tractie, aangezien deze bij univariabele analyse een significante associatie met AS vertoonden. Ook waren deze factoren reeds voor of kort na de operatie gekend, waardoor de richting van associatie duidelijk was.

Vooraleer de logistische regressie werd uitgevoerd, werd gekeken of er geen onderlinge associatie tussen geslacht en anastomose onder tractie bestond. Na het uitvoeren van een Chi-Square test bleek er geen significante associatie te bestaan tussen beiden ( $p=0,148$ ). Beide variabelen werden in het logistische regressiemodel geplaatst. In dit model werden dus enkel de kinderen met een neonataal primair herstel geïnccludeerd.

Modelkwaliteit werd beoordeeld aan de hand van de Nagelkerke  $R^2$  en bedroeg 0,165. Dit wil zeggen dat ongeveer 16,5% van de variantie in de dichotome uitkomstvariabele kon verklaard worden door het beschouwde logistische model. Vervolgens werd ook de classificatietabel bekeken. Globaal gezien werd 65,2% van het al dan niet hebben van een anastomotische strictuur correct voorspeld. De sensitiviteit bedroeg 75,9%, de specificiteit 47,1%.

Na uitvoeren van de multivariabele logistische regressie bij 46 patiënten (zie **tabel 4**) werd duidelijk dat de odds op het ontwikkelen van AS bij kinderen met een anastomose onder **veel tractie** bij neonataal primair herstel meer dan zes keer groter was dan bij kinderen met anastomose onder weinig of geen tractie bij neonataal primair herstel, na correctie voor de andere variabelen in het model. Uit de kruistabel bleek voor de kinderen met neonataal primair herstel de positief predictieve waarde voor het ontwikkelen van AS voor kinderen met anastomose onder veel tractie 86% (12/14) (betrouwbaarheidsinterval: [60%-96%]) te zijn, in vergelijking met anastomose onder weinig of geen tractie. Tussen geslacht en anastomotische strictuur bleek er geen significante associatie te zijn in deze steekproef.

**Tabel 4:** Multivariabele logistische regressie ( $n=46$ ). Significante  $p$ -waarden werden vet aangeduid.

Variabele	OR [95% BI]	P-waarde
<i>Anastomose onder tractie bij neonataal primair herstel</i>		
- <i>Weinig / geen tractie</i>	Referentie	
- <i>Veel tractie</i>	6,433 [1,156-35,787]	<b>0,034</b>
<i>Geslacht</i>		
- <i>Man</i>	Referentie	
- <i>Vrouw</i>	1,967 [0,524-7,376]	0,316

# Discussie

## 1. De studiepopulatie

### 1.1 Geboortegegevens en mortaliteit

Er was in deze studie net zoals in de literatuur een discrete mannelijke dominantie (57,0% t.o.v. 51-58,5%) (14, 63, 80, 81).

In onze patiëntengroep waren er echter meer kinderen met een laag geboortegewicht (<2500 g) in vergelijking met Allin et al. (53,8% t.o.v. 41%) en was het mediane geboortegewicht dan ook lager (2451 (2027-2914) gram t.o.v. 2600 (2028-3010) gram) (63, 80). Dit valt mogelijk te verklaren door een iets hogere prematuriteit frequentie (40,5% t.o.v. 37%). De mediane zwangerschapsduur (37 (35-39) weken) was echter vergelijkbaar (63). Het feit dat overleden kinderen in de studies van Allin en Castilloux niet geïncludeerd werden, kan hiervoor een verklaring zijn. Wang et al. toonden een verband aan tussen geboortegewicht <1500 gram, zwangerschapsduur <28 weken en mortaliteit (81). Van de overleden kinderen in dit onderzoek had ook 33% (3/9) een extreem laag geboortegewicht en had 8% (1/13) een zwangerschapsduur <28 weken.

Tweelingzwangerschap werd in 6-11,9% beschreven, wat overeenkomt met de frequentie in deze studie (11,6%) (54, 80).

De mortaliteit in deze studiegroep (15,1%) was hoger dan de in de literatuur gerapporteerde mortaliteit (8,6-11,3%) (63, 80-83). Het feit dat het UZ Gent een tertiair referentiecentrum is, kan een overrepresentatie van gecompliceerde zwangerschappen of kinderen met complexere aangeboren afwijkingen veroorzaken. Dit wordt ondersteund door de observaties van Wang et al. De initiële hogere mortaliteit in hun cohorte (14%) ten opzichte van de non-teaching hospitals verdween wanneer ze de verwezen patiënten excludeerden (81).

### 1.2 Maternale gegevens en prenatale diagnose

Net als in de literatuur (56-78%) was in deze cohorte 60,3% van de moeders primipara (14, 15). Arteriële hypertensie, obesitas en roken kwamen minder vaak voor (14, 17). Maternale obesitas werd in onze studie slechts bij 1,2% gezien, terwijl deze algemeen in België in 2009 10,2% bedroeg (84). De frequentie van diabetes was gelijkaardig aan andere studies (2,3% t.o.v. 1,5% t.o.v. 2,3%) (14, 17, 18).

Polyhydramnion werd gezien in 36,0% van de OA zwangerschappen en heeft een predictieve waarde van 55% (10, 11). Een unieke umbilicale arterie kwam twee keer zo vaak voor als in de literatuur (5,8% t.o.v. 2,9%) (85). Het risico op slokdarmatresie is 25 keer groter bij kinderen met een antenataal gediagnostiseerde uniek umbilicale arterie (86).

Intra-uteriene groeiretardatie werd minder vaak vastgesteld in dit onderzoek (10,5%). De enige studie die deze frequentie (22,7%) rapporteerde includeerde echter slechts 22 kinderen (87).

### 1.3 Geassocieerde aandoeningen

In onze studie had slechts 25,6% een geïsoleerde slokdarmatresie, wat heel wat minder is dan de in de literatuur gerapporteerde 41,2%. Een chromosomale afwijking werd gezien in 5,8% van de OA-patiënten (t.o.v. 5% in een recente systematische review), 15,1% van de OA-patiënten hadden een syndromale, niet-chromosomale aandoening (t.o.v. 23% in de literatuur) en 53,5% had een niet-syndromale, niet-chromosomale aandoening (t.o.v. 30% in de literatuur) (88). Het is duidelijk dat onze populatie meer complexe patiënten bevat dan de in de literatuur gerapporteerde populatie.

De frequentie van de VACTERL-associatie (29,1%) kwam overeen met de in de literatuur gerapporteerde 10-34% (19, 62, 65, 80). De geassocieerde cardiale afwijking (61,6%) was het meest frequent en kwam eveneens overeen met de literatuur (29-72%). In een zeer grote studie van Lautz et al. met 2689 kinderen met OA had 59% eveneens een aangeboren cardiale afwijking (19, 26, 62, 82). De geassocieerde vertebrale afwijkingen (18,6%) kwamen net als in de studie van Lautz et al. (25,4%) het tweede vaakst voor (85). Geassocieerde renale aandoeningen (14,0%) en anale atresie (7,0%) kwamen minder vaak voor dan in het onderzoek van Lautz et al. (respectievelijk 21,8% en 11,6%) (85). Tenslotte kwamen de ledemaatafwijkingen (9,3%) weer ongeveer even vaak voor (6,4%) (85). Hoewel er vele afwijkingen van de VACTERL-associatie in eenzelfde mate voorkomen als in de grote multicentrische studie van Lautz et al (n=2689), zijn de verschillen vermoedelijk het gevolg van de kleine patiëntenpopulatie (n=86) in deze studie.

### 1.4 Operatieve bevindingen

De verdeling in de Gross-classificatie kwam overeen met in de literatuur gerapporteerde frequenties (5).

Een rechter thoracotomie was de voorkeursmethode bij deze patiëntenpopulatie (77,9%) waardoor er geen vergelijking gemaakt kon worden tussen de verschillende benaderingsmethodes. Een recente systematische review en meta-analyse toonde aan dat er geen statistisch significante verschillen in morbiditeit waren tussen een thoracoscopisch of open herstel (89). Aan de andere kant was er volgens Nice et al. vaker AS bij een thoracoscopisch herstel (26).

Een neonataal primair slokdarmherstel is de voorkeursbehandeling van OA. Toch had 1/4 ofwel een uitgestelde primaire anastomose ofwel een interpositie nodig. De reden hiervoor was meestal een te lange afstand tussen twee slokdarmuiteinden. In dit geval bleek uit de literatuur dat een uitgestelde primaire anastomose de voorkeurstechiek was (68,4% van 326 patiënten die geen neonataal primair herstel kregen) (90). Het resulteert echter in een langere hospitalisatie en het risico op ontwikkelen van orale aversie omdat deze kinderen in de eerste

levensmaanden steeds via een gastrostomie gevoed worden. Het blijft bij deze kinderen uitermate belangrijk om ook voor het herstel een orale stimulatie uit te voeren (25).

De vergelijkende studie tussen uitgestelde primaire anastomose en maagoptrekking van Lee et al. toonde aan dat beide methoden veilig zijn met gelijkaardige perioperatieve risico's. Patiënten met een maagoptrekking hadden echter meer lange termijn complicaties (87% versus 27%) (91). De literatuur over jejunuminterpositie was beperkt tot de artikels geschreven door Bax et al. Resultaten op lange termijn waren goed, ook in vergelijking met de kinderen met een maagoptrekking (92, 93). Omdat er tot op heden te weinig kinderen op deze manier behandeld werden is het moeilijk definitieve uitspraken over de uitkomst te doen (51).

Om de termijn tot een uitgestelde primaire anastomose te verkorten, zijn verschillende elongatietechnieken beschreven zoals de Foker- en Kimuratechniek. Uit een systematische review bleek de Fokertechniek een betere outcome te hebben dan een uitgestelde primaire anastomose zonder elongatie, waartoe het minder ontwikkelen van anastomotische strictuur ook behoorde (94). Alle patiënten behandeld met de Kimuratechniek ontwikkelden AS (95). Tenslotte stelden Slater et al. voor om magneten in de slokdarmstompen te gebruiken, maar ook deze patiënten ontwikkelden allemaal AS (96).

De ideale timing voor de ingreep werd onderzocht door Wang et al. (n=4168). Een operatie binnen de 24u na de geboorte was geassocieerd met een hogere mortaliteit (81). In deze studie kregen zes kinderen een eerste operatie binnen de 24u waarvan twee kinderen hiervan later overleden. Van de 13 overleden kinderen kregen acht een eerste operatie (al dan niet met slokdarmherstel) waarvan er twee (25%) deze kregen < 24 u na geboorte. Wang et al. vermoedden dat het feit dat patiënten een urgente operatie nodig hadden en dus binnen de 24u geopereerd werden, ernstiger ziek waren en dus hogere mortaliteitscijfers hadden. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) was immers een van de belangrijkste redenen voor een urgentieoperatie. Wanneer er echter geen ARDS aanwezig is, wordt aangeraden om een operatie uit te stellen na 24u om voldoende tijd voor stabilisatie van de pasgeborene te voorzien (81).

### 1.5 Postoperatieve evolutie

Er werd een mediastinitis vermoed in 26,0% doch gezien de meerderheid een slikfoto kreeg en slechts 7,8% effectief een anastomotisch lek vertoonde, is het mogelijk dat dit overgediagnosticeerd werd. In de literatuur werd een anastomotisch lek gerapporteerd in 5-20% (38, 39, 97). Er was echter wel een verschil in tijdsduur tot het maken van een slikfoto tussen de 46 kinderen zonder vermoeden (8 (7-9) dagen) en de 18 kinderen met vermoeden van mediastinitis (13 (8-19) dagen). Het valt dus niet uit te sluiten dat de foto pas gemaakt werd na het spontaan sluiten van het lek en dat dus de frequentie van anastomotisch lek in deze studie onderschat werd.

Om deze complicatie te vermijden worden kinderen soms 3-7 dagen gecurariseerd en de nek wordt in flexie gehouden om tractie op de anastomose te verminderen (39). In deze studie werd curarisatie slechts bij 23 kinderen in het dossier genoteerd en had een mediane duur van 5 (3-5) dagen.

Een recurrenente fistel kwam even vaak voor als in de literatuur (7% t.o.v. 3-10%) (38, 39, 97). Lal et al. toonden een associatie aan tussen zowel 'long gap' (>3 wervellichamen) als anastomotisch lek en het optreden van een recurrenente fistel met een odds ratio van respectievelijk 3,84 en 5,03 (38).

In de beschreven cohorte werd de orale voeding meestal gestart na een slikfoto zonder lek, met een mediane tijd van 8 dagen postoperatief. Lal et al. constateerden dat deze routine slikfoto 5 dagen na de operatie veilig kan uitgevoerd worden om zo orale voeding vroeger te starten en orale aversie te beperken (38).

De mediane postoperatieve opnameduur was in deze studie (45 (21-89) dagen), wat langer was dan bij Castilloux et al. (22 (13-84) dagen) of bij Nice et al. (23 (14-57) dagen) (26, 80).

## 1.6 Gastro-oesophageale reflux en zuurremming

GOR is de meest frequente gastro-intestinale complicatie bij kinderen met slokdarmatresie. Krishnan et al. vermoedden een prevalentie van 22 tot 45% (2), wat overeen kwam met onze prevalentie (40,8%).

Ondanks dat slechts 36,4% van de totale populatie binnen de 21 dagen na hun slokdarmherstel zuurremming kregen, bleek dat de frequentie gedurende de laatste 3 jaar duidelijk toenam (8/13) met een mediane duur van 7 dagen (0-13) postoperatief. De retrospectieve opzet van de studie had echter als gevolg dat vaak de startdatum van de medicatie niet terug te vinden was zodat de eerste datum van vermelding in het dossier of de datum van ontslag wanneer er geen datum te vinden was, als startdatum genomen werd. Hierdoor werd de frequentie van preventieve zuurremming waarschijnlijk onderschat. Krishnan et al. stelden voor om de PPI gedurende het eerste levensjaar verder te geven (2). Recent beschreven Righini Grunder et al. dat PPI vermoedelijk te lang gegeven werden omdat chronisch respiratoire symptomen (door onder andere tracheomalacie) foutief als symptomen van GOR geïnterpreteerd werden. Er werd aangeraden dat kinderen met de diagnose GOR/oesophagitis regelmatig onderzocht zouden moeten worden met pH-metrie en endoscopie met biopsname om de verdere noodzaak van behandelen te bewijzen (98). Beide artikels adviseren een initiële behandeling met PPI gedurende het eerste jaar na de ingreep om nadien aan de hand van verder onderzoek te beslissen welke patiënten een verdere behandeling nodig hebben (2, 98).

Van de 31 kinderen met GOR kregen er in deze studie 15 antirefluxchirurgie (48,4%). Krishnan et al. toonden aan dat antirefluxchirurgie een gunstig effect heeft bij recurrenente anastomotische strictuur en medicamenteus slecht controleerbare GOR (2).

Recent onderzoek toonde aan dat de prevalentie van Barrettoesophagus vier keer hoger was bij kinderen met OA en de prevalentie van oesophageaal squameus cel carcinoom 108 keer hoger was dan in de normale populatie (99). Omwille van dit risico wordt aanbevolen patiënten die geopereerd zijn voor OA op lange termijn te volgen met regelmatige endoscopieën om Barrettoesophagus en kanker op te sporen (73).

## 2. Anastomotische strictuur

### 2.1 Voorkomen

Anastomotische strictuur kwam bij 50 van de 73 patiënten voor (69%). Echter tien kinderen, die elders geopereerd werden, werden verwezen voor opvolging. Van de patiënten in het eigen centrum geopereerd, ontwikkelden 65% een stenose. Afhankelijk van de studie die erop nagelezen werd, lag deze frequentie eerder aan de hoge kant. Er was echter een zeer grote variatie 24-79%, gemiddeld 40% (50). Het verschillend definiëren van AS is een mogelijke oorzaak voor deze variatie. Verder kan het al dan niet wachten op symptomen of een minimale vernauwing ook een rol spelen. In deze studie worden alle kinderen die minstens 1 dilatatie kregen ter behandeling van hun strictuur als AS gedefinieerd.

### 2.2 Geboorte en zwangerschapsgerelateerde factoren

In deze studie bleken, net zoals in de literatuur, geslacht, geboortegewicht, meerlingzwangerschap en apgarscore in multivariabele analyse geen significante associatie met AS te hebben (26, 52, 54, 62-64). Over het geboortegewicht bestaat er echter nog discussie in de literatuur. Donoso et al. beschreven een hoger geboortegewicht als een risicofactor voor het ontwikkelen van AS. Dit zou het gevolg zijn van de gedaalde plasticiteit bij deze kinderen (65). Daarentegen, was in de studie van Landisch et al. een lager geboortegewicht significant geassocieerd met AS (64).

Zowel zwangerschapsduur als de aanwezigheid van een antenataal vermoeden bleken, net zoals in de literatuur, geen associatie te vertonen met AS (26, 52, 54, 62, 63, 65). De leeftijd van de moeder kon niet geanalyseerd worden, maar volgens de literatuur heeft dit ook geen invloed op het ontwikkelen van AS (26).

## 2.3 Geassocieerde aandoeningen

In dit onderzoek was er, net als in de literatuur, geen verband tussen het hebben van een abnormaal karyotype of geassocieerde afwijkingen binnen de VACTERL-associatie en het ontwikkelen van AS (52, 54, 62, 63).

Nice et al. zagen in hun multivariabele analyse een significante onverklaarde associatie tussen cardiovasculaire afwijkingen en een verminderde strictuurontwikkeling. Omdat er geen overleden kinderen geïnccludeerd werden, kan er een ondervertegenwoordiging zijn van kinderen met ernstige cardiovasculaire afwijkingen. Verder stelde men zich de vraag of geassocieerde immuunafwijkingen of medicatie een daling in het ontstaan van AS zou kunnen veroorzaken (26). In dit onderzoek was er geen associatie tussen congenitale cardiale afwijking en AS. Wat het verschil met het onderzoek van Nice et al. zou kunnen verklaren, is dat AS gedefinieerd werd als nood aan meer dan drie dilataties, terwijl in dit onderzoek één dilatatie voldoende was. Andere onderzoekers hadden net zoals in dit onderzoek geen significante associatie tussen cardiovasculaire afwijking en AS (62).

Gezien ze minder frequent voorkomen, werd over de overige VACTERL geassocieerde afwijkingen weinig onderzoek gedaan in relatie met AS. Enkel de aanwezigheid van vertebrale of skeletale afwijkingen werd nog geanalyseerd, maar was net zoals in deze studie niet gerelateerd aan AS (26).

## 2.4 Operatieve bevindingen

### 2.4.1 Gross-classificatie

Omdat de behandeling van een Gross-type E enkel het onderbinden van de TOF is, werd dit type uit de analyse gehaald omdat er hier geen stenose verwacht werd. De twee kinderen met type D werden eruit gelaten omdat de ene overleden was en de andere blijvende sondevoeding kreeg, waardoor er geen uitspraken over strictuurvorming konden gedaan worden. In dit onderzoek had de dichotome Gross-classificatie (A versus C) geen significante associatie met AS. Landisch et al. zagen eveneens geen significante associatie tussen de Gross-classificatie en anastomotische strictuur wanneer ze type A met type C vergeleken (64). Nice et al. vergeleken alle types en hadden wel een significante associatie met AS bij univariabele analyse (26). Parolini et al. vergeleken de types A, B en C en hadden een hogere incidentie van strictuur bij de Gross-types A en B. Dit correleerde volgens hen met de 'gap'-lengte (54). De ongelijke verdeling over de verschillende types geeft echter snel aanleiding tot grote variaties tussen verschillende studies.

### 2.4.2 Type herstel

De meeste studies die het type herstel onderzochten, zagen een associatie tussen 'uitgestelde primaire anastomose' en AS, maar het is belangrijk rekening te houden met verschillen in de



definitie van uitgestelde anastomose, maar ook zoals eerder vermeldt in verschillende definities van AS (26, 63). In ons onderzoek had het type herstel (neonataal primair – uitgesteld primair – interpositie) geen significante associatie met AS. Het verschil met de literatuur zou te maken kunnen hebben met definitieverschillen.

#### *2.4.3 Anastomose onder tractie*

Uit multivariabele logistische regressieanalyse bleek alleen anastomose onder veel tractie een onafhankelijke, significante associatie met AS te vertonen voor de kinderen met primair neonataal herstel. Nagenoeg alle kinderen met anastomose onder veel tractie bleken AS te ontwikkelen. De positief predictieve waarde voor het ontwikkelen van AS bedroeg 86%.

Dit bevestigde het onderzoek van Serhal et al. en Okata et al die eveneens tractie bij neonataal primair herstel bekeken (52). Bij Parolini et al. en Donoso et al. bleek tractie ook voor uitgesteld primair herstel een associatie te vertonen met AS (54, 65).

#### *2.4.4 'Long gap'*

In ons onderzoek werd de afstand tussen de slokdarmeinden ('gap') niet meegenomen als mogelijke geassocieerde factor, omdat hier geen eenduidige definitie voor is.

Bij Parolini et al. was 'long gap', gedefinieerd als > 4 wervellichamen, geassocieerd met AS (54) alsook bij Donoso et al. was dit het geval, gedefinieerd als Gross-type A of B of een gap van  $\geq 3$  wervellichamen (65). Bij Landisch et al. was er echter geen associatie tussen een long gap ( $\geq 3$  wervellichamen) en AS (64). Er is duidelijk wat controverse rond de long gap slokdarmatresie omdat een goede definitie ontbreekt.

#### *2.4.5 Leeftijd herstel*

In ons onderzoek had de leeftijd (in dagen) van het definitief herstel geen significante associatie met strictuur, wat overeenkwam met het onderzoek van Okata et al. Wel valt hierbij op te merken dat Okata et al. voor alle analyses enkel de kinderen met een neonataal primair herstel includeerden (62).

## 2.5 Postoperatieve factoren

### *2.5.1 Anastomotisch lek – recurrenente fistel*

Voor de variabelen vermoeden op mediastinitis, anastomotisch lek op slikfoto en recurrenente fistel was er net zoals in de literatuur geen significante associatie met het ontwikkelen van AS (26, 52, 54, 63, 65).

### *2.5.2 Voeding, intubatie-en verblijfsduur*

In het onderzoek van Nice et al. bleek de associatie van tijd tot orale voeding met AS op univariabele analyse significant, maar dit effect was afwezig op multivariabele analyse (26). Allin et al. categoriseerden de tijd tot orale voeding, maar zagen geen significante associatie met AS (63). De resultaten van deze studie kwamen dus overeen met de literatuur.

Eveneens bleek de nood aan sondevoeding bij ontslag geen significante associatie te hebben met het ontwikkelen van strictuur. Dit kwam overeen met het onderzoek van Nice et al. (26). Intubatieduur en verblijfsduur vertoonden geen significante associatie met AS (26, 52), net zoals in dit onderzoek.

## 2.6 Gastro-oesophageale reflux en zuurremming

GOR vertoonde in dit onderzoek geen significante associatie met AS. In het merendeel van de onderzoeken had GOR geen significante associatie met AS. Dit werd door Serhal et al. en Okata et al. verklaard door correct medicatiegebruik en chirurgie (52, 62, 63). Parolini constateerde echter dat GOR wel een significante associatie met AS had. Zij deden echter systematisch een endoscopie 1 maand postoperatief om strictuur te diagnosticeren (54).

Er blijft controverse rond deze factor en vermoedelijk zal door de introductie van standaard preventieve PPI, zoals de richtlijnen van Krishnan et al. het aanraden (2), het nooit volledig duidelijk zijn wat de invloed van GOR is op het ontwikkelen van AS.

Ondanks de reeds besproken beperkingen van de variabele 'preventieve medicatie', werd toch gekeken naar de invloed bij het ontwikkelen van AS. Hier bleek geen significant associatief verband tussen te vinden zijn, maar toch wordt nogmaals benadrukt dat deze variabele louter opgesteld werd door wat er in de dossiers werd teruggevonden.

Stenström et al. zagen geen effect van het PPI-gebruik noch de duur van het gebruik op de frequentie van dilataties. Kinderen met langdurig PPI-gebruik waren echter ouder op het moment van de eerste dilatatie (59, 60). Hagander et al. zagen geen significant verschil tussen een behandeling van 3 maand met PPI en een controlegroep zonder zuurremming op het ontwikkelen van AS. Bovendien werd de AS bij de PPI-groep hier op een jongere leeftijd vastgesteld (57). Donoso et al. vergeleken preventieve PPI-behandeling en symptomatische PPI-behandeling doch er was geen verschil tussen de groepen (65). Daarentegen bleken Murase et al. wel een positief effect van langetermijnbehandeling met preventieve H2RA-behandeling vast te stellen (56). De problemen met bovengenoemde onderzoeken waren het retrospectief design en de vergelijking met een controlegroep uit een andere tijdsperiode. Gezien de recent ingevoerde richtlijnen van Krishan et al over het preventief gebruik van PPI gedurende het eerste jaar na operatie, zal het niet meer mogelijk zijn om prospectief dubbelblind onderzoek over dit onderwerp uit te voeren. Het doel van de preventieve PPI is echter preventie van GOR en bijkomende oesophagitis en niet de preventie van AS (2).

## 3. Kritische reflectie

Een sterkte aan het onderzoek is het kwantitatieve aspect, waardoor statistische analyses vrij eenvoudig te interpreteren zijn. Talrijke factoren werden in kaart gebracht. Vervolgens komt

de studiepopulatie over het algemeen overeen met voorgaande onderzoeken, suggestief dat deze data en conclusies kunnen worden toegepast voor andere centra. Ook werd een multivariabele analyse uitgevoerd, waardoor onafhankelijke factoren konden worden bepaald en bepaalde confounders werden ontdekt.

Een zwakte van dit onderzoek is het retrospectieve aspect inclusief de betrouwbaarheid en het soms ontbreken van data gevonden in medische dossiers. Gegevens waren vooral afwezig bij de oudere verslagen en deze zitten vaak niet in elke analyse. Ook zijn de kleine patiëntenpopulatie en het feit dat de gegevens van één centrum afkomstig zijn beperkingen. Het zou naar de toekomst toe beter zijn om alle gegevens van kinderen met slokdarmatresie in België centraal te registreren. Op deze manier zouden onderzoek en opvolging op grotere schaal mogelijk zijn. Vervolgens is slokdarmatresie een zeldzame ziekte, waardoor het aan te raden is dat patiënten met OA worden doorverwezen naar een referentiecentrum zodat gespecialiseerde, ervaren chirurgen de operatie kunnen uitvoeren. In België bestaat er echter momenteel geen wetgeving hieromtrent.

#### 4. Conclusie

Deze retrospectieve studie toonde een AS-frequentie van 69% na OA-correctie.

Enkel een anastomose onder veel tractie had een onafhankelijke significante associatie met anastomotische strictuur bij de groep van kinderen met neonataal primair herstel.

Grote defecten, waarbij er tractie ontstaat op de naad bij neonataal primair herstel of waarbij primair herstel überhaupt onmogelijk is, vormen een uitdaging. Verder onderzoek is noodzakelijk om een techniek te ontwikkelen om ook in deze patiëntengroep de frequentie van AS te kunnen doen dalen.

## Referenties

1. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:24.
2. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, Homaira N, Rosen R, Faure C, et al. ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):550-70.
3. Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. *Dis Esophagus.* 2013;26(4):354-5.
4. Schoenwolf GC, Larsen WJ. *Larsen's human embryology.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
5. Roy Choudhury S. *Pediatric surgery : a quick guide to decision-making.* 2018.
6. Clark DC. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Am Fam Physician.* 1999;59(4):910-6, 9-20.
7. Pinheiro PF, Simoes e Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol.* 2012;18(28):3662-72.
8. Powell L, Frawley J, Cramer J, Teague WJ, Frawley GP. Oesophageal atresia: Are "long gap" patients at greater anesthetic risk? *Paediatr Anaesth.* 2018;28(3):249-56.
9. Al-Shanafey S, Harvey J. Long gap esophageal atresia: an Australian experience. *J Pediatr Surg.* 2008;43(4):597-601.
10. Bradshaw CJ, Thakkar H, Knutzen L, Marsh R, Pacilli M, Impey L, et al. Accuracy of prenatal detection of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2016;51(8):1268-72.
11. Smith N. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Early Hum Dev.* 2014;90(12):947-50.
12. Houfflin-Debauge V, Bigot J. Ultrasound and MRI prenatal diagnosis of esophageal atresia: effect on management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52 Suppl 1:S9-11.
13. van der Zee DC, van Herwaarden MYA, Hulsker CCC, Witvliet MJ, Tytgat SHA. Esophageal Atresia and Upper Airway Pathology. *Clin Perinatol.* 2017;44(4):753-62.
14. Feng Y, Chen R, Li X, Mo X. Environmental factors in the etiology of isolated and nonisolated esophageal atresia in a Chinese population: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(10):840-6.
15. Vermes G, Matrai A, Czeizel AE, Acs N. Maternal factors in the origin of isolated oesophageal atresia: A population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(9):804-13.
16. Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J. Maternal tobacco smoking, obesity, and low socioeconomic status during early pregnancy in the etiology of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2008;43(10):1791-5.
17. Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, Moore CA, Reefhuis J, Bell EM, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia +/- tracheo-esophageal fistula. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(11):776-84.
18. Oddsberg J, Lu Y, Lagergren J. Maternal diabetes and risk of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2010;45(10):2004-8.
19. Chittmitrapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child.* 1989;64(3):364-8.
20. Genevieve D, de Pontual L, Amiel J, Lyonnet S. Genetic factors in isolated and syndromic esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52 Suppl 1:S6-8.
21. Piro E, Schierz IAM, Giuffre M, Cuffaro G, La Placa S, Antona V, et al. Etiological heterogeneity and clinical variability in newborns with esophageal atresia. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):19.
22. de Jong EM, Felix JF, de Klein A, Tibboel D. Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: "mind the gap". *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(3):215-22.
23. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated anomalies in cases with esophageal atresia. *Am J Med Genet A.* 2017;173(8):2139-57.
24. Manning PB, Morgan RA, Coran AG, Wesley JR, Polley TZ, Jr., Behrendt DM, et al. Fifty years' experience with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Beginning with Cameron Haight's first operation in 1935. *Ann Surg.* 1986;204(4):446-53.
25. Shieh HF, Jennings RW. Long-gap esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(2):72-7.
26. Nice T, Tuanama Diaz B, Shroyer M, Rogers D, Chen M, Martin C, et al. Risk Factors for Stricture Formation After Esophageal Atresia Repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(5):393-8.

27. Holcomb GW, 3rd. Thoracoscopic surgery for esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(4):475-81.
28. Wu Y, Kuang H, Lv T, Wu C. Comparison of clinical outcomes between open and thoracoscopic repair for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(11):1147-57.
29. Yang YF, Dong R, Zheng C, Jin Z, Chen G, Huang YL, et al. Outcomes of thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula repair: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4428.
30. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet.* 1962;1(7234):819-22.
31. Yagyu M, Gitter H, Richter B, Booss D. Esophageal atresia in Bremen, Germany--evaluation of preoperative risk classification in esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2000;35(4):584-7.
32. Maoate K, Myers NA, Beasley SW. Gastric perforation in infants with oesophageal atresia and distal tracheo-oesophageal fistula. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(1):24-7.
33. Kimble RM, Harding JE, Kolbe A. The vulnerable stomach in babies born with pure oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 1999;15(7):467-9.
34. Rathod KK, Bawa M, Mahajan JK, Samujh R, Rao KL. Management of esophageal atresia with a tracheoesophageal fistula complicated by gastric perforation. *Surg Today.* 2011;41(10):1391-4.
35. Acer T, Karnak I, Yalcin S, Senocak ME. Why gastric perforation occurs in patients with isolated esophageal atresia: more vulnerable stomach? *Turk J Pediatr.* 2012;54(3):312-6.
36. Kinottenbelt G, Skinner A, Seefelder C. Tracheo-oesophageal fistula (TOF) and oesophageal atresia (OA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(3):387-401.
37. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Nah SA, McHoney M, et al. Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):47-51.
38. Lal DR, Gadepalli SK, Downard CD, Ostlie DJ, Minneci PC, Swedler RM, et al. Challenging surgical dogma in the management of proximal esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula: Outcomes from the Midwest Pediatric Surgery Consortium. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1267-72.
39. Morini F, Conforti A, Bagolan P. Perioperative Complications of Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(2):133-40.
40. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJ. Revisional surgery for recurrent tracheoesophageal fistula and anastomotic complications after repair of esophageal atresia in 258 infants. *J Pediatr Surg.* 2015;50(2):250-4.
41. Bessone LN, Ferguson TB, Burford TH. Chylothorax. *Ann Thorac Surg.* 1971;12(5):527-50.
42. Scottoni F, Fusaro F, Conforti A, Morini F, Bagolan P. Pleurodesis with povidone-iodine for refractory chylothorax in newborns: Personal experience and literature review. *J Pediatr Surg.* 2015;50(10):1722-5.
43. Chick JFB, Gemmete JJ, Cline M, Srinivasa RN. Successful Thoracic Duct Embolization for Treatment of an Iatrogenic Left Chylothorax in a Neonate after Repair of a Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(9):1325-7.
44. Smithers CJ, Hamilton TE, Manfredi MA, Rhein L, Ngo P, Gallagher D, et al. Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):424-30.
45. Oestreicher-Kedem Y, DeRowe A, Nagar H, Fishman G, Ben-Ari J. Vocal fold paralysis in infants with tracheoesophageal fistula. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(12):896-901.
46. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs.* 2013;15(1):19-27.
47. Shawyer AC, Pemberton J, Flageole H. Post-operative management of esophageal atresia-tracheoesophageal fistula and gastroesophageal reflux: a Canadian Association of Pediatric Surgeons annual meeting survey. *J Pediatr Surg.* 2014;49(5):716-9.
48. van Wijk M, Knuppe F, Omari T, de Jong J, Benninga M. Evaluation of gastroesophageal function and mechanisms underlying gastroesophageal reflux in infants and adults born with esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2013;48(12):2496-505.
49. Tovar JA, Fragoso AC. Gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(3):175-81.
50. Baird R, Laberge JM, Levesque D. Anastomotic stricture after esophageal atresia repair: a critical review of recent literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(3):204-13.
51. Gallo G, Zwaveling S, Groen H, Van der Zee D, Hulscher J. Long-gap esophageal atresia: a meta-analysis of jejunal interposition, colon interposition, and gastric pull-up. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(6):420-5.

52. Serhal L, Gottrand F, Sfeir R, Guimber D, Devos P, Bonnevalle M, et al. Anastomotic stricture after surgical repair of esophageal atresia: frequency, risk factors, and efficacy of esophageal bougie dilatations. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1459-62.
53. Zhu H, Shen C, Xiao X, Dong K, Zheng S. Reoperation for anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2012-5.
54. Parolini F, Leva E, Morandi A, Macchini F, Gentilino V, Di Cesare A, et al. Anastomotic strictures and endoscopic dilatations following esophageal atresia repair. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(6):601-5.
55. Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. Anastomotic dilatation after repair of esophageal atresia with distal fistula. Comparison of results after routine versus selective dilatation. *Dis Esophagus.* 2009;22(2):190-4.
56. Murase N, Uchida H, Kaneko K, Ono Y, Makita S, Yokota K. Prophylactic effect of H2 blocker for anastomotic stricture after esophageal atresia repair. *Pediatr Int.* 2015;57(3):461-4.
57. Hagander L, Muszynska C, Arnbjornsson E, Sandgren K. Prophylactic treatment with proton pump inhibitors in children operated on for oesophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(2):139-42.
58. Hartnick CJ, Cotton RT. Congenital laryngeal anomalies. Laryngeal atresia, stenosis, webs, and clefts. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(6):1293-308.
59. Stenstrom P, Anderberg M, Borjesson A, Arnbjornsson E. Dilations of anastomotic strictures over time after repair of esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(2):191-5.
60. Stenstrom P, Anderberg M, Borjesson A, Arnbjornsson E. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors as Stricture Prophylaxis in Infants with Reconstructed Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2017;27(2):192-5.
61. Nambirajan L, Rintala RJ, Losty PD, Carty H, Lloyd DA. The value of early postoperative oesophagography following repair of oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 1998;13(2-3):76-8.
62. Okata Y, Maeda K, Bitoh Y, Mishima Y, Tamaki A, Morita K, et al. Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(9):869-73.
63. Allin B, Knight M, Johnson P, Burge D. Outcomes at one-year post anastomosis from a national cohort of infants with oesophageal atresia. *PloS one.* 2014;9(8):e106149.
64. Landisch RM, Foster S, Gregg D, Chelius T, Cassidy LD, Lerner D, et al. Utilizing stricture indices to predict dilation of strictures after esophageal atresia repair. *J Surg Res.* 2017;216:172-8.
65. Donoso F, Lilja HE. Risk Factors for Anastomotic Strictures after Esophageal Atresia Repair: Prophylactic Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Incidence of Strictures. *Eur J Pediatr Surg.* 2017;27(1):50-5.
66. Raitio A, Cresner R, Smith R, Jones MO, Losty PD. Fluoroscopic balloon dilatation for anastomotic strictures in patients with esophageal atresia: A fifteen-year single centre UK experience. *J Pediatr Surg.* 2016;51(9):1426-8.
67. Thyoka M, Timmis A, Mhango T, Roebuck DJ. Balloon dilatation of anastomotic strictures secondary to surgical repair of oesophageal atresia: a systematic review. *Pediatr Radiol.* 2013;43(8):898-901; quiz 896-7.
68. Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, et al. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161 Suppl 2:159-63.
69. Antoniou D, Soutis M, Christopoulos-Geroulanos G. Anastomotic strictures following esophageal atresia repair: a 20-year experience with endoscopic balloon dilatation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(4):464-7.
70. Lang T, Hummer HP, Behrens R. Balloon dilation is preferable to bougienage in children with esophageal atresia. *Endoscopy.* 2001;33(4):329-35.
71. Jayakrishnan VK, Wilkinson AG. Treatment of oesophageal strictures in children: a comparison of fluoroscopically guided balloon dilatation with surgical bouginage. *Pediatr Radiol.* 2001;31(2):98-101.
72. Siersema PD, de Wijkerslooth LR. Dilation of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(5):1000-12.
73. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):133-53.
74. Levesque D, Baird R, Laberge JM. Refractory strictures post-esophageal atresia repair: what are the alternatives? *Dis Esophagus.* 2013;26(4):382-7.
75. Chapuy L, Pomerleau M, Faure C. Topical mitomycin-C application in recurrent esophageal strictures after surgical repair of esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(5):608-11.

76. Manfredi MA, Jennings RW, Anjum MW, Hamilton TE, Smithers CJ, Lightdale JR. Externally removable stents in the treatment of benign recalcitrant strictures and esophageal perforations in pediatric patients with esophageal atresia. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(2):246-52.
77. Caldaro T, Torroni F, De Angelis P, Federici di Abriola G, Foschia F, Rea F, et al. Dynamic esophageal stents. *Dis Esophagus.* 2013;26(4):388-91.
78. Lo A, Baird R, De Angelis P, Levesque D, Morinville V, di Abriola GF, et al. Arterioesophageal fistula after stenting for esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(5):e30-1.
79. Tan Y, Zhang J, Zhou J, Duan T, Liu D. Endoscopic Incision for the Treatment of Refractory Esophageal Anastomotic Strictures in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(3):319-22.
80. Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. *J Pediatr.* 2010;156(5):755-60.
81. Wang B, Tashiro J, Allan BJ, Sola JE, Parikh PP, Hogan AR, et al. A nationwide analysis of clinical outcomes among newborns with esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas in the United States. *J Surg Res.* 2014;190(2):604-12.
82. Alshehri A, Lo A, Baird R. An analysis of early nonmortality outcome prediction in esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2012;47(5):881-4.
83. Peters RT, Ragab H, Columb MO, Bruce J, MacKinnon RJ, Craigie RJ. Mortality and morbidity in oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(9):989-94.
84. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:203-8.
85. Lautz TB, Mandelia A, Radhakrishnan J. VACTERL associations in children undergoing surgery for esophageal atresia and anorectal malformations: Implications for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg.* 2015;50(8):1245-50.
86. Ebbing C, Kessler J, Moster D, Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformations: a population-based study in Norway. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2019.
87. Kalish RB, Chasen ST, Rosenzweig L, Chervenak FA. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: the impact of prenatal suspicion on neonatal outcome in a tertiary care center. *J Perinat Med.* 2003;31(2):111-4.
88. Matthyssens L, Robyn D, Van de putte D, Van Renterghem K, Pattyn P, Callewaert B. Esophageal atresia: epidemiology, etiology & associated congenital anomalies. Unpublished data, presented at the 20th European Congress of Pediatric Surgery (EUPSA); Belgrade, Serbia. Ghent University Hospital & Ghent University, Ghent Belgium;2019.
89. Way C, Wayne C, Grandpierre V, Harrison BJ, Travis N, Nasr A. Thoracoscopy vs. thoracotomy for the repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2019;35(11):1167-84.
90. Stadil T, Koivusalo A, Svensson JF, Jonsson L, Lilja HE, Thorup JM, et al. Surgical treatment and major complications within the first year of life in newborns with long-gap esophageal atresia gross type A and B - a systematic review. *J Pediatr Surg.* 2019.
91. Lee HQ, Hawley A, Doak J, Nightingale MG, Hutson JM. Long-gap oesophageal atresia: comparison of delayed primary anastomosis and oesophageal replacement with gastric tube. *J Pediatr Surg.* 2014;49(12):1762-6.
92. Bax KM. Jejunum for bridging long-gap esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2009;18(1):34-9.
93. Gallo G, Zwaveling S, Van der Zee DC, Bax KN, de Langen ZJ, Hulscher JB. A two-center comparative study of gastric pull-up and jejunal interposition for long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2015;50(4):535-9.
94. Nasr A, Langer JC. Mechanical traction techniques for long-gap esophageal atresia: a critical appraisal. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(3):191-7.
95. Kimura K, Nishijima E, Tsugawa C, Collins DL, Lazar EL, Stylianos S, et al. Multistaged extrathoracic esophageal elongation procedure for long gap esophageal atresia: Experience with 12 patients. *J Pediatr Surg.* 2001;36(11):1725-7.
96. Slater BJ, Borobia P, Lovvorn HN, Raees MA, Bass KD, Almond S, et al. Use of Magnets as a Minimally Invasive Approach for Anastomosis in Esophageal Atresia: Long-Term Outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29(10):1202-6.
97. Friedmacher F, Kroneis B, Huber-Zeyringer A, Schober P, Till H, Sauer H, et al. Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(6):927-35.

98. Righini Grunder F, Petit LM, Ezri J, Jantchou P, Aspirot A, Laberge S, et al. Should Proton Pump Inhibitors be Systematically Prescribed in Patients With Esophageal Atresia After Surgical Repair? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1):45-51.
99. Vergouwe FWT, H IJ, Biermann K, Erler NS, Wijnen RMH, Bruno MJ, et al. High Prevalence of Barrett's Esophagus and Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Repair of Esophageal Atresia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):513-21.e6.