

GEBRUIK VAN JODIUM EEN ZINLOOS OF EEN ZINVOL RITUEEL?

Dirk T. Ubbink^{1,2}, Stijn J. Westerbos², Hester Vermeulen^{1,3*}

Tegenwoordig is er een grote variëteit aan producten voor het bestrijden of voorkomen van wondinfecties. Jodium is hiervoor bruikbaar, maar velen lijken hiervoor 'allergisch' geworden, omdat jodium bekend staat om het uitlokken van allergische reacties en het nadelig beïnvloeden van de wondgenezing. Om dit te bevestigen of te ontkrachten werd een systematisch literatuuronderzoek gedaan naar de beschikbare evidence. In totaal werden 27 vergelijkende onderzoeken bij diverse soorten wonden gevonden. Het gebruik van jodium bleek een minstens even snelle wondgenezing te geven als bij andere (antiseptische) producten, terwijl het antiseptische effect niet minder was dan van deze alternatieve producten. Bovendien traden er niet significant meer bijwerkingen op met jodium dan met andere producten, in het bijzonder t.a.v. de schildklierfunctie. De gedachte dat jodium uitblinkt in een aantal nadelige effecten, kan dus als een mythe worden beschouwd. Jodium blijkt daarmee nog steeds een plaats te verdienen tussen de modernere antiseptica en kan niet betiteld worden als zinloos ritueel.

Overigens werd dit verhaal door Stijn Westerbos gepresenteerd tijdens het 19^{de} Congres van de European Wound Management Association, 20-22 mei 2009, in Helsinki, Finland. Hij ontving hiervoor de "First Presenter Award".

INTRODUCTIE

Om wondinfecties te voorkomen of te bestrijden zijn veel soorten antiseptische middelen beschikbaar.¹ Antiseptica staan tegenwoordig weer meer in de belangstelling. In de eerste plaats omdat het veelvuldige gebruik van antibiotica zoveel bacteriële resistentie heeft veroorzaakt, dat er geleidelijk een verschuiving optreedt naar andere antimicrobiële middelen. Ten tweede omdat tegenwoordig het aantal ziekenhuis- en wondinfecties als een van de indicatoren wordt gehanteerd voor de kwaliteit van zorg die ziekenhuizen leveren (www.vmszorg.nl). Daarom is er weer meer aandacht voor het bestrijden van infecties en dus ook voor het gebruik van antiseptica. Door de vele soorten antiseptica die beschikbaar zijn is er echter ook een grote variatie in zorg.

Het grote arsenaal aan antiseptica bestaat uit zowel klassieke (jodium, chloorhexidine, alcohol, azijn, eusol) als moderne (zilver, honing, polyhexanide) producten. Deze laatstgenoemde middelen worden gepusht door hun leveranciers, terwijl de

klassieke antiseptica niet meer zoveel worden gepromoot en daardoor op de achtergrond zijn geraakt. De bezwaren tegen het gebruik ervan (beperkte werkzaamheid, schadelijkheid voor gezonde weefsels, pijnlijkheid bij aanbrengen en allergische reacties) zijn daarom ook niet systematisch tegengesproken en voor waar aangenomen.

Van de klassieke antiseptica is jodium het meest bekend, maar tegelijk ook het meest verguisd. Jodium is een scheikundig element dat in 1811 werd ontdekt. Het wordt nu al meer dan 150 jaar gebruikt als antisepticum.² De stof wordt in allerlei vormen (zalf, zalfgaas, gel, oplossing, folie) door diverse leveranciers op de markt gebracht (bijv. Betadine®, Braunol®, Inadine®, Ioban®, Iodosorb®). Hoewel deze jodiumhoudende producten regelmatig ingezet worden om hun antiseptische werking, wordt er ook nog wel eens smalend over gedaan vanwege de vermeende bezwaren.

In dit artikel zullen we aangeven wat we, op basis van evidence uit wetenschappelijke studies, kunnen zeggen over de klinische effectiviteit en de mogelijke bijwerkingen van jodium als antisepticum. Gebaseerd op deze evidence kan dan bepaald worden of het gebruik van jodium een zinloos of een zinvol ritueel is.

METHODE

Om bewijsmateriaal te vinden uit klinische studies over de gunstige en schadelijke effecten van jodium als antisepticum hebben we een systematisch literatuuronderzoek verricht volgens de principes van de Cochrane Collaboration (www.cochranecollaboration.com). Alle gerandomiseerde studies die te maken hadden met jodium en wonden werden opgezocht via PubMed, CINAHL, Embase en CENTRAL (de database voor gecontroleerde klinische trials van de Cochrane Library).

De selectie van geschikte studies en de beoordeling van de kwaliteit van de gevonden studies werd vastgesteld door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Dit is gedaan volgens de criteria voor het beoordelen van wetenschappelijke literatuur die opgesteld zijn door het EBRO-platform en beschikbaar gesteld worden via de site van het Dutch Cochrane Centre (www.cochrane.nl).

Vervolgens verzamelden we de belangrijkste kenmerken en de resultaten van de geschikte studies. Dit waren de gegevens over de soorten wonden die de patiënten hadden, de materialen die met elkaar werden vergeleken en de uitkomstmaten die werden gemeten. De belangrijkste uitkomstmaten vonden wij de hoeveelheid bacteriële contaminatie van de wond en de wondgenezing.

Andere belangrijke uitkomstmaten waren bijwerkingen (zoals pijn, jeuk, of allergische reactie), kosten en opnameduur.

De data sloegen wij op in het programma Review Manager om de resultaten te analyseren. We hadden een meta-analyse gepland, wat het samenvoegen van de resultaten van de geschikte studies is, om te komen tot één overall schatting van het effect. Zo'n meta-analyse zou ons in staat stellen om een sterkere uitspraak te kunnen doen over een grotere patiëntengroep. Dit kan alleen wanneer de studies op klinische gronden vergelijkbaar zijn. Indien dit niet mogelijk bleek, zouden we alleen de individuele studieresultaten beoordelen en samenvatten op twee manieren. De ene manier is door de significante resultaten weer te geven in een tabel en de tweede manier is een 'vote count' tabel maken, waarmee elk verschil, ongeacht significantie of grootte, wordt weergegeven.

RESULTATEN

Onze zoektocht leverde uiteindelijk 29 artikelen op van 27 studies waarin een jodiumhoudend product vergeleken werd met een ander product voor de behandeling van een gecontamineerde of geïnfecteerde, chronische of acute wond. In deze studies werden in totaal bijna 4500 patiënten onderzocht. De studiegroottes varieerden van 27 tot 1089 patiënten. Ongeveer de helft van de gevonden studies was meer dan 10 jaar oud.

De gevonden geschikte studies scoorden niet altijd even goed op de criteria van het EBRO-platform. In iets meer dan de helft van de studies (59%) was de toewijzing van de patiënten aan de behandelgroepen niet goed beschreven of uitgevoerd. Het intention-to-treat principe was slechts in 37% van de studies beschreven. Een derde van de studies (33%) was gesponsord door de producent van het onderzochte verbandmateriaal. Blindering van de patiënt en de behandelaar was in dergelijke onderzoeken natuurlijk lastig. Een goed alternatief daarvoor

is het inzetten van een onafhankelijke beoordelaar, maar slechts in 19% van de studies werd een dergelijke beoordelaar ingezet om het belangrijkste eindresultaat vast te stellen.

Op klinische gronden bleken de studies weinig vergelijkbaar. In de studies zagen we een veelheid van verbandmaterialen of producten die onderzocht werden bij een grote variëteit aan wondsoorten. Bovendien werden veel verschillende uitkomstmaten onderzocht en op verschillende manieren gemeten. Vanwege deze diversiteit konden wij geen meta-analyse uitvoeren. De hierna volgende resultaten zijn gegroepeerd naar wondsoort. Per wondsoort worden de effecten op bacteriële contaminatie en wondgenezing en eventuele bijwerkingen vergeleken tussen jodium en andere verbandmaterialen of wondverzorgingsproducten. Tabel 1 geeft de 'vote count' weer. Hieruit blijkt dat de gevonden 27 studies significant vaker een positief dan een negatief effect van het gebruik van jodium laten zien.

CHRONISCHE WONDEN

Uit 12 studies bleek jodium niet beter of slechter te zijn dan andere wondproducten voor de wondgenezing of het aantal bacteriën in de wond.³⁻¹⁴ Dertien studies lieten een beter effect van jodium zien t.a.v. de wondgenezing, 5 studies een slechter effect. De producten waar jodium mee werd vergeleken waren vetgazen, dextranomer korrels (Debrisan®), gentiaan violet en zinkpasta.

Jodium veroorzaakte niet meer bijwerkingen dan de andere materialen, hoewel het soms wel meer pijn gaf bij het aanbrengen ervan. In een studie bleek cadexomer jodium niet schadelijk te zijn voor de schildklierfunctie. Het gebruik van jodium was duurder dan van hydrocolloïden of vetgazen, maar goedkoper dan de 'best practice' met lokale antibiotica.

DECUBITUS

In slechts drie studies werden de effecten van jodium onderzocht bij decubituswonden.¹⁵⁻¹⁷ Eén hiervan toonde geen verschil tussen jodium

en fysiologisch zout en tussen fysiologisch zout en zilver in het aantal patiënten dat na drie weken behandeling minder dan 100.000 bacteriën per gram weefsel had.

Driemaal was de wondgenezing sneller bij gebruik van povidon- of cadexomer jodium, tweemaal bij andere reinigende of antiseptische middelen. Er werden geen verschillen gezien in pijnscores, maar wel meer milde bijwerkingen bij behandeling met jodium dan met debriderende middelen, fysiologisch zout of niet-klevende verbandmaterialen.

ACUTE WONDEN

In 5 studies werd het effect op bacteriële contaminatie onderzocht.¹⁸⁻²²

Drie ervan vonden geen verschil tussen (povidon-) jodium en intrasite gel, vetgas, of Aquacel-Ag® bij wonden na appendectomieën en nageextracties of bij chirurgische wondinfecties.^{23,24} In één studie bleek honing effectiever dan de combinatie jodium plus alcohol om een negatieve bacteriekweek te bewerkstelligen. Een andere studie gaf aan dat het antibioticum Rifamycine® beter postoperatieve infecties voorkwam dan povidon-jodium.

Met povidon-jodium genazen nagelwonden 7 dagen sneller dan Release® en even snel als Intrasite® gel of vetgazen. De combinatie jodium plus alcohol gaf een 11 dagen tragere wondgenezing dan honing, terwijl in twee andere studies geen verschil in wondgenezing of granulatie werd gezien tussen jodium en Aquacel-Ag of chloorhexidinehoudend verband.

Jodium gaf significant minder aanleiding tot hypergranulatie dan Intrasite® gel, maar meer schade aan de wond dan Aquacel-Ag®. Er werd geen significant verschil gezien in huidreacties tussen jodium en Aquacel-Ag®.

BRANDWONDEN

In drie studies werden brandwonden bestudeerd.²⁵⁻²⁷ Eén hiervan liet evenveel positieve wondkweken zien met een jodium- en een chloorhexidine verbandgaas.

In één studie werd gevonden dat wonden behandeld met een gas met

TABEL 1.

'Vote count' waarmee elk gevonden verschil tussen jodium- en andere verbandmaterialen wordt weergegeven, ongeacht de grootte van dit verschil, voor de verschillende uitkomstmaten. De cijfers geven het aantal studies weer die resultaten laten zien ten gunste van jodium, zonder verschil, of ten nadele van jodium.

CHRONISCHE ULCERA (12 STUDIES)

Uitkomstmaat	Ten gunste van jodium	Geen verschil	Ten nadele van jodium	Totaal
Bacteriële contaminatie		1		1
Complete wondgenezing	7	1	3	11
Afname van de wondgrootte	6		2	8
Pijn	2		6	8
Toegenomen wondgrootte	2			2
Erosies / ulceraties / irritatie / erytheem / (allergische) dermatitis	3		4	7
Schildklier hormoonspiegels		1		1
Serum jodium spiegels			2	2
Kosten	1		2	3
Totaal	21	3	19	43

DECUBITUS ULCERA (3 STUDIES)

Uitkomstmaat	Ten gunste van jodium	Geen verschil	Ten nadele van jodium	Totaal
Infectie			2	2
Complete wondgenezing		1		1
Afname van de wondgrootte	3			3
Wond geschikt voor chirurgische sluiting			2	2
Pijn	1			1
Erosies / ulceraties / irritatie / erytheem / (allergische) dermatitis			1	1
Totaal	4	1	5	10

ACUTE WONDEN (7 STUDIES)

Uitkomstmaat	Ten gunste van jodium	Geen verschil	Ten nadele van jodium	Totaal
Opgetreden infecties		1	3	4
Genezen infecties	1		1	2
Complete wondgenezing	3	1	1	5
Granulerende wond			1	1
Pijn	1		1	2
Hypergranulatie	1			1
Erosies / ulceraties / irritatie / erytheem / (allergische) dermatitis	1		2	3
Opnameduur			1	1
Totaal	7	2	10	19

BRANDWONDEN (3 STUDIES)

Uitkomstmaat	Ten gunste van jodium	Geen verschil	Ten nadele van jodium	Totaal
Complete wondgenezing	3			3
Pijn	1			1
Erosies / ulceraties / irritatie / erytheem / (allergische) dermatitis			1	1
Totaal	4	0	1	5

HUIDTRANSPLANTATIES (4 PUBLICATIES OVER 2 STUDIES)

Uitkomstmaat	Ten gunste van jodium	Geen verschil	Ten nadele van jodium	Totaal
Infectie	1			1
Complete wondgenezing	1			1
Afname van de wondgrootte	1			1
Verlies van de huidtransplantatie	2			2
Schildklier hormoonspiegels		2		2
Totaal	5	2	0	7

OVERALL TOTAAL	41*	8	35	84
-----------------------	------------	----------	-----------	-----------

povidon-jodium twee dagen sneller genas dan met een gaas met chloorhexidine. Iets dergelijks werd gevonden wanneer povidon-jodium werd vergeleken met zilver-sulfadiazine. Een derde (grote) studie liet zien dat significant meer patiënten genazen binnen 6 weken met jodium plus Neosporine® dan met zilver-sulfadiazine. Het is natuurlijk onduidelijk of dit lag aan het jodium of de Neosporine®.

De pijn tijdens verbandwissels verschilde niet tussen jodium- en chloorhexidine gazen. Ook de bijwerkingen verschilden niet tussen povidon-jodium en zilver-sulfadiazine.

HUIDTRANSPLANTATIES

Eén van de 4 gevonden studies over split-skin grafts²⁸⁻³¹ vergeleek povidon-jodium met vetgaas en vond geen significant verschil in het aantal wondinfecties.

In één studie genazen de wonden drie dagen sneller met povidon-jodium dan met vetgazen. In twee andere studies werd significant minder verlies van het transplantaat waargenomen na gebruik van povidon-jodium dan na gebruik van vetgazen met of zonder chloorhexidine.

In twee studies werden geen veranderingen in de schildklierhormoonspiegels in het bloed gerapporteerd tijdens het gebruik van jodium.

CONCLUSIE

De resultaten van dit systematische literatuuronderzoek laten zien dat jodium, als klassiek antisepticum, niet onderdoet voor de modernere antiseptische middelen, voor wat betreft hun effectiviteit om wondinfecties te voorkomen of te bestrijden. Dit ondanks het feit dat jodium al meer dan een eeuw geleden ontdekt is voor toepassing als antisepticum bij de wondverzorging. De meeste studies lieten geen significante verschillen zien in gunstige of nadelige effecten van (povidon- of cadexomer-) jodium ten opzichte van andere producten. Dit verschilde niet duidelijk tussen de diverse soorten wonden. Het is dus geen zinloos ritueel om jodium in de wondzorg toe te passen.

Er werden bovendien niet meer

nadelige effecten of bezwaren van jodium waargenomen dan bij andere wondproducten, in de zin van allergische reacties of cytotoxiciteit. Dit laatste blijkt uit diverse studies die lieten zien dat de wondgenezing eerder gestimuleerd dan geremd wordt bij het gebruik van jodium. Dit is in tegenspraak met een lang bestaande opvatting.³²

Tevens werden geen nadelige effecten waargenomen van het gebruik van jodium op de schildklierfunctie, ook al wordt dit regelmatig beweerd. Dit kan te wijten zijn aan een oudere publicatie uit de tachtiger jaren van de vorige eeuw, waarin bij te vroeg geboren en die met jodium werden behandeld een verstoring van de schildklierfunctie werd waargenomen.³³ Later bleek dat bij alle te vroeg geboren en die met jodium nog niet normaal is, dus dat dit niet aan jodiumgebruik kan worden geweten.

Onduidelijk is nog wel welke toedieningsvorm van jodium de beste is (bijv. als povidon of cadexomer), welk antisepticum het beste is voor welk specifiek micro-organisme of welke wondsoort. Eventueel kunnen de kosten van het antisepticum de doorslag geven. Hiervoor is nader, goed uitgevoerd kosteneffectiviteitsonderzoek noodzakelijk.

Vanwege de toegenomen resistentie van micro-organismen tegen antibiotica, komen antiseptica weer meer in aanmerking. Indien voor een antisepticum gekozen wordt, verdient jodium, als meest onderzocht antisepticum zonder duidelijke nadelige effecten ten opzichte van andere antiseptica, nog steeds een belangrijke plaats, vooral bij chronische- en brandwonden.

*Dirk T. Ubbink^{1,2}, Stijn J. Westerbos², Hester Vermeulen^{1,3}

¹Afdeling Kwaliteit en Procesinnovatie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

²Afdeling Chirurgie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³Amsterdam School of Health Professions, Hogeschool van Amsterdam, Amsterdam.

Correspondentie adres:
Dr. D.T. Ubbink

Afdeling Kwaliteit & Procesinnovatie, A3-503

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9,

1105 AZ Amsterdam

Tel: 020 5666892

E-mail: d.ubbink@amc.uva.nl

DANKBETUIGING

Deze studie werd mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van Meda Pharma BV. Deze firma heeft geen invloed gehad op de verzameling en analyse van de data. De conclusies van de auteurs in dit artikel hoeven niet te stroken met de opvattingen van MedaPharma.

REFERENTIES

1. EWMA position document. Voorjaar 2006; Management of wound infection. <http://ewma.org/english/position-documents/all-documents.html>
2. Abraham GE. The history of iodine in medicine. Part 1: From Discovery to Essentiality. *The Original Internist* 2006; 13(1):29-36.
3. Altman MA, Richter IH, Kaplan LH. Use of an aqueous triple iodine solution in the treatment of chronic leg ulcers and gangrene. *Angiology* 1976; 27:181-187.
4. Groenewald JH. An evaluation of dextranomer as a cleansing agent in the treatment of the post-phlebotic stasis ulcer. *South Afr Med J* 1980; 57:809-815.
5. Laudanska H, Gustavson B. In-patient treatment of chronic varicose venous ulcers. A randomized trial of cadexomer iodine versus standard dressings. *J Int Med Res* 1988; 16:428-435.
6. Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Acta Dermat Venereol* 1996; 76:231-235.
7. Daróczy J. Quality control in chronic wound management: the role of local povidone-iodine (Betadine) therapy. *Dermatology* 2006; 212(Suppl 1):82-87.
8. Hansson C. The effects of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. Cadexomer Iodine Study Group. *Int J Dermatol* 1998; 37:390-396.

9. Ormiston MC, Seymour MT, Venn GE, Cohen RI, Fox JA. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *BMJ (Clinical research ed.)* 1985; 291:308-310.
10. Smith JM, Dore CJ, Charlett A, Lewis JD. A randomized trial of biofilm dressing for venous leg ulcers. *Phlebology* 1992; 7:108-113.
11. Tarvainen K. Cadexomer iodine (Iodosorb) compared with dextranomer (Debrisan) in the treatment of chronic leg ulcers. *Acta Chir Scand* 1988; 544(Suppl): 57-59.
12. Holloway GA, Johansen KH, Barnes RW, Pierce GE. Multicenter trial of cadexomer iodine to treat venous stasis ulcer. *West J Med* 1989; 151:35-38.
13. Moss C, Taylor AE, Shuster S. Comparison of cadexomer iodine and dextranomer for chronic venous ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:413-418.
14. Skog E, Arnesjo B, Troeng T, et al. A randomized trial comparing cadexomer iodine and standard treatment in the out-patient management of chronic venous ulcers. *Br J Dermatol* 1983; 109:77-83.
15. Kaya AZ, Turani N, Akyuz M. The effectiveness of a hydrogel dressing compared with standard management of pressure ulcers. *J Wound Care* 2005; 14:42-44.
16. Moberg S, Hoffman L, Grennert ML, Holst A. A randomized trial of cadexomer iodine in decubitus ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31:462-465.
17. Kucan JO, Robson MC, Heggors JP, Ko F. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29:232-235.
18. Al-Waili NS, Saloom KY. Effects of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean sections and hysterectomies. *Eur J Med Res* 1999; 4:126-130.
19. Iselin F, Audren JL, Gouet O, Hautefort E, Peze W, Pradet G. Comparative study of the effects of a local antibiotic and a local antiseptic in emergency hand surgery. *Annales de Chirurgie de la Main et du Membre Supérieur* 1990; 9:65-71.
20. Jurczak F, Dugre T, Johnstone A, Offori T, Vujovic Z, Hollander D, on behalf of the AQUACEL Ag Surgical/Trauma Wound Study Group. Randomised clinical trial of Hydrofiber dressing with silver versus povidone-iodine gauze in the management of open surgical and traumatic wounds. *Int Wound J* 2007; 4:66-76.
21. McGreal GT, Joy A, Manning B, et al. Antiseptic wick: does it reduce the incidence of wound infection following appendectomy? *World J Surg* 2002; 26:631-634.
22. Dovison R, Keenan AM. Wound healing and infection in nail matrix phenolization wounds. Does topical medication make a difference? *J Am Podiatr Med Assoc* 2001; 91:230-233.
23. Denning L. The effect iodine has on post-phenolised nail surgery wounds. *Br J Podiatry* 2003; 6(4):96-99.
24. Michiels I, Christiaens MR. Dextranomer (Debrisan) paste in post-operative wounds. A controlled study. *Clin Trials J* 1990; 27:283-290.
25. Han KH, Maitra AK. Management of partial skin thickness burn wounds with Inadine dressings. *Burns* 1989; 15:399-402.
26. Homann HH, Rosbach O, Moll W, et al. A liposome hydrogel with polyvinylpyrrolidone iodine in the local treatment of partial-thickness burn wounds. *Ann Plast Surg* 2007; 59(4):423-427.
27. Sinha R, Agarwal RK, Agarwal M. Povidone iodine plus neosporin in superficial burns— a continuing study. *Burns* 1997; 23:626-628.
28. Reimer K, Vogt PM, Broegmann B, et al. An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a povidone-iodine liposome hydrogel. *Dermatology* 2000; 201:235-241.
29. Vogt PM, Hauser J, Rosbach O, et al. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelialization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy. *Wound Rep Regen* 2001; 9:116-122.
30. Hauser J, Rosbach O, Vogt PM, et al. Efficacy of treatment with Repithel and Jelonet in comparison to treatment with Jelonet alone - a randomized clinical trial in patients receiving meshed skin grafts. *Zentralblatt für Chirurgie* 2006; 131:315-321.
31. Vogt PM, Reimer K, Hauser J, et al. PVP-iodine in hydrosomes and hydrogel--a novel concept in wound therapy leads to enhanced epithelialization and reduced loss of skin grafts. *Burns* 2006; 32:698-705.
32. Rodeheaver G, Bellamy W, Kody M, et al. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. *Arch Surg* 1982; 117:181-6.
33. Smerdely P, Lim A, Boyages SC, et al. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet* 1989; 2(8664):661-4.

*** Significant meer resultaten ten gunste van jodium (p=0.031; McNemar test)**