

Ijzertherapie bij ouderen: een update

Koos Brouwers en Paul Jansen

- Prof dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen, Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen
- Dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater-klinisch farmacoloog Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (www.ephor.nl) en afdeling Geriatrie, UMC Utrecht

Wat wisten we?

De behandeling van ijzergebreksanemie bestaat meestal uit orale suppletie van een ijzerpreparaat. De in Nederland gebruikte ijzerpreparaten bevatten ferrosulfaat, ferrogluconaat of ferrofumaraat. Laatstgenoemde wordt in Nederland het meest frequent toegepast. Preparaten met vertraagde afgifte zijn vanwege de geringe absorptie niet te adviseren. Het twee- tot driemaal daags toedienen van oraal ferrofumaraat is een gangbare praktijk. Te veel ijzer suppleren geeft kans op hemochromatose.

Wat is er nieuw?

Een tekort aan ijzer kan bij ouderen de kans op degeneratieve stoornissen vergroten. Vaak is een ijzergebrek bij ouderen multifactorieel. Nieuwe inzichten in de betekenis van het in de lever gemaakte eiwit hepcidine veranderen het advies voor de toedieningsfrequentie van oraal ijzer. Hiermee zullen de aan ijzertherapie gerelateerde bijwerkingen minder vaak optreden en het vergroot de therapietrouw.

Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Individualiseren van de ijzertherapie zal de praktijk moeten worden. Bij ouderen komt verminderde zuursecretie door atrofische gastritis of een verhoogde maag pH door gebruik van protonpompremmers vaker voor met als gevolg een minder goede ijzerabsorptie. Een eerste stap is dan het toevoegen van een lage dosis vitamine C aan de ijzertherapie. Indien deze combinatie niet goed wordt verdragen, kan parenterale ijzertherapie worden overwogen. Is er een normale lage pH in de maag dan kan, op basis van de nieuwste inzichten in de rol van hepcidine, worden volstaan met een eenmaal daagse toediening.

Samenvatting

De ijzerabsorptie bij ouderen is soms verminderd door een hogere pH in de maag als gevolg van bijvoorbeeld gastritis en/of gebruik van zuurremmers. Bij matige tot milde vormen van ijzergebreksanemie bij ouderen volstaat een lage ochtenddosering ferrofumaraat van 1 dd 200 mg. Er zijn dan minder maagklachten te verwachten. Bij ernstige anemie is toediening van twee tabletten 200 mg ferrofumaraat 1 dd te overwegen. Deze schema's worden ondersteund door nieuwe inzichten in de rol van plasmaconcentraties hepcidine voor de ijzerabsorptie. Voor retardpreparaten is geen plaats in de behandeling, omdat de ijzeropname zeer laag is en het ijzer pas vrijkomt voorbij de absorptieplaats van ijzer in het proximale duodenum. Het duurt dan veel langer voordat de anemie gecorrigeerd is. Preparaten met vitamine C zorgen voor een betere ijzeropname, maar ook meer maagklachten.

Inleiding

Anemie is een verzamelnaam voor ziekten die gepaard gaan met een te laag hemoglobine(Hb-)gehalte. De pathofysiologische indeling gaat uit van het gemiddelde celvolume van de erythrocyt (MCV: mean corpuscular volume). Vroeger werden macro-, normo- en microcytaire anemie onderscheiden. De belangrijkste microcytaire vormen van anemie zijn ijzergebreksanemie (absoluut ijzertekort) en anemie door een chronische ziekte (functioneel ijzertekort). De belangrijkste macrocytaire anemie wordt veroorzaakt door een tekort aan vitamine B12 en foliumzuur. Een normocytaire anemie is meestal ook een begin van anemie door een chronische ziekte of een ijzergebreksanemie of een combinatie hiervan met een vitamine B12- en foliumzuurdeficiëntie. Tegenwoordig wordt de voorkeur gegeven aan een indeling van anemie op basis van pathofysiologie, dus gestoorde, verminderde of verhoogde afbraak van erythrocyten. De NHG-Standaard *Anemie* (2014) volgt deze indeling nu ook. Anemie komt bij ouderen relatief veel voor. In de leeftijdsgroep > 60 jaar is de wereldwijde prevalentie 23,9%.¹ In de leeftijdsgroep ouder dan 85 jaar is in Nederland de prevalentie voor vrouwen circa 20% en voor mannen circa 26%.² Er zijn verschillende oorzaken voor anemie, zoals bloedverlies, voedingsdeficiëntie, malabsorptie, chronische ziekte, infectie, chronische nierfunctiestoornis, of een

combinatie van deze. In 17-45% van de gevallen wordt geen oorzaak gevonden.^{3,4} In tabel 1 zijn de belangrijkste oorzaken van ijzergebrecsanemie bij (Amerikaanse) ouderen aangegeven.

In de Nederlandse huisartsenpraktijk is bij patiënten van 70 jaar of ouder een prevalentie van ijzergebrecsanemie vastgesteld van 3%.⁵ Dit is aanzienlijk lager dan de getallen uit een Amerikaans onderzoek (NHANES-studie).⁶ De verschillen worden mogelijk verklaard door gebruik van vooral laboratoriumtesten en geen klinische/morfologische data en oorzaken in het Amerikaanse onderzoek.

Diagnostiek

Anemie veroorzaakt vermoeidheid en verminderde fysieke en krachtprestaties. Het ontstaan is sluimerend. Vooral lichte vormen van anemie verlopen asymptomatisch. Bij ouderen veroorzaakt ijzerebrek een verhoogde mortaliteit.⁷ Aangenomen wordt dat anemie een negatieve factor is voor vallen, daling van cognitie, voor mortaliteit en functionaliteit, maar dat dit vooral door de 'confounder' ziekte komt en anemie vooral een verhoogde mortaliteit veroorzaakt.

Bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen wordt een ijzerebrek sanemie vaak veroorzaakt door chronisch bloedverlies uit het maag-darmkanaal.

Gebruik van NSAID's veroorzaakt dagelijks bloedverlies – objectief gemeten met behulp Cr51 gelabeld bloed – van circa 10-20 ml per dag via het maag-darmkanaal ten opzicht van 5 ml per dag bij placebo. Van de overige gastro-intestinale laesies kunnen erosieve refluxoesofagitis, inflammatoire darmaandoening, slokdarm en maagulcera, arterioveneuze malformaties en maligniteiten in het maag-darmkanaal als oorzaak genoemd worden.⁸ Deze aandoeningen in combinatie met trombocytenaggregatiemremers en/of NSAID's kunnen het bloedverlies via het maag-darmkanaal verder verhogen. Omdat tegenwoordig altijd een protonpompremmer wordt aanbevolen bij gebruik van NSAID's en lage dosis acetylsalicylzuur bij ouderen vanaf 70 resp. 80 jaar, zal het bloedverlies vanuit de maag kleiner zijn. Gering bloedverlies uit de darm door slijmvliesbeschadiging kan echter nog wel optreden. Overigens neemt door toevoegen van een protonpompremmer de absorptie van ijzer in het maag-darmkanaal ook af.

Voor de uitgebreidere diagnostiek wordt verwezen naar de NHG-Standaard *Anemie*.⁵ Daarbij staat het opsporen van de oorzaak van de anemie uiteraard voorop.

In het kort volgen enkele gegevens die relevant zijn voor de interpretatie van gegevens bij ouderen.

Tabel 1 Oorzaken van ijzerebrek sanemie bij 65-pluspopulatie.⁶

oorzaak	prevalentie (%)
ijzerebrek	16,6%
foliumzuurtekort	6,4%
vitamine B12-tekort	5,9%
foliumzuur + vitamine B12-tekort samen	2,0%
ijzertekort met foliumzuur en/of B12-tekort	3,4%
<i>niet voeding gerelateerd:</i>	
nierinsufficiëntie	8,2%
anemie bij chronische (meest inflammatoire) ziekte	19,7%
anemie bij chronische ziekte met nierinsufficiëntie	4,3%
onverklaard	33,6%

In tabel 2 staat een aantal streefwaarden voor de diagnose anemie volgens de WHO-criteria uit 1998. Men dient zich te realiseren dat de streefwaarden voor Hb gelden voor personen die leven op zeespiegelniveau. Voor personen van het negroïde ras worden andere streefwaarden gebruikt. Voor ouderen is er geen consensus over de toepassing van streefwaarden voor het Hb volgens de WHO-tabel.^{3,9} Er is bewijs dat een Hb in de hoognormale of hoge range gevaarlijk kan zijn: vooral als de stijging in het rode bloedcelvolume gepaard gaat met een afname in het plasmavolume en toename van de perifere vaatweerstand. Als streefwaarde bij ouderen wordt dan ook voorgesteld: 7,5 mmol/l (vrouwen) en 8,1 mmol/l (mannen), beide zijn de minimumstreefwaarden zoals door de WHO voorgesteld voor volwassenen. Een hematocrietwaarde < 39% of > 51% wordt bij ouderen die een operatie moeten ondergaan, als een risicofactor gezien met een verhoogde kans op postoperatieve mortaliteit.¹⁰

Risico's van anemie bij ouderen

Anemie gaat bij ouderen gepaard met spierzwakte, duizeligheid, verhoogde valneiging en cognitieve stoornissen.¹² Anemie is bij ziekenhuispatiënten geassocieerd met een verhoogde kans op delier.¹³ Anemie gedefinieerd volgens de WHO-criteria gaat bij ouderen vanaf 85 jaar gepaard met toegenomen mortaliteit. De oorzaak hiervan is primair pathologisch zoals maligniteiten en infectieziekten met als gevolg anemie. Overigens is uit prospectief onderzoek ook bij een hoog Hb een toename van de mortaliteit vastgesteld.¹⁴ Om die reden is het hanteren van de streefwaarde voor Hb van de WHO een gulden middenweg voor ouderen (tabel 2).

De absorptie van ijzer en de rol van hepcidine

Ijzer wordt opgenomen via het voedsel. Hierin komt het voornamelijk in twee vormen voor: als ijzer in het haem-

Tabel 2 Minimale en maximale hemoglobinstreefwaarden en hematocrietwaarden voor bewoners op zeeniveau.

	hemoglobline (mmol/l)	hematocriet (%)	ref.nr
niet-zwangere vrouwen ≤ 60 jaar	7,5 minimum	36	11
oudere vrouwen	7,5 streefwaarde	39	2,10
mannen ≤ 60 jaar	8,1 minimum	39	11
oudere mannen	8,1 streefwaarde	39	2,10

Tabel 3 Referentiewaarden voor bloedwaarden.

	mannen	vrouwen
referentiewaarden (ref. NHG)		
Hb	8,5-11 mmol/l	7,5-10 mmol/l
hematocriet	0,41-0,51 l/l	0,36-0,47 l/l
ferritine	25 ^a -250 µg/l	20-250 µg/l
referentiewaarden (ref. FK)		
erythrocyten	4,3-6,0 x 10 ¹² /l	3,8-5,5 x 10 ¹² /l
MCV	82-98 fl	82-98 fl
transferrine	2,0-4,1 g/l	2,0-4,1 g/l
totaal ijzerbindingscapaciteit	27-54 µmol/l	27-54 µmol/l

Bron: NHG-Standaard *Anemie* 2014; FK (www.farmacotherapeutischkompas.nl; referentiewaarden klinische chemie).

^a De ondergrens voor ferritine bij ouderen is hoger dan hier weergegeven, maar exacte gegevens over minimumstreefwaarden zijn niet beschikbaar. Hb = hemoglobine; MCV = mean corpuscular volume.

molecuul (in vlees) en als een driewaardige ijzercomplex-verbinding (in plantaardige voedingsmiddelen). Haem wordt in het lumen van de darm niet afgebroken, maar door de mucosacellen opgenomen, met het ijzer nog binnen de porfyriering van haem. Voor het oplossen van niet-haemgebonden ijzer is een lage pH in de maag nodig. Hier wordt het ijzer onder andere door ascorbinezuur uit voedsel gereduceerd tot tweewaardig (ferro-)ijzer. In deze vorm wordt het geabsorbeerd door de darmmucosacellen, voornamelijk in het duodenum. Op de borstelzoom van de mucosacellen in het duodenum zitten speciale receptoren voor tweewaardig ijzer.

Na absorptie wordt een deel van het ijzer aan ferritine gebonden in de mucosacellen van het darmepitheel. Als dit ferritine-ijzer niet binnen drie dagen wordt gemobiliseerd, gaat het weer verloren met de darminhoud als gevolg van het afstoten van de darmepitheelcellen. Een ander deel van het tweewaardig ijzer (Fe²⁺) gaat rechtstreeks naar het plasma, waar het teruggeoxideerd wordt tot driewaardig ijzer (Fe³⁺) en in die vorm wordt gebonden aan transferrine voor transport. Transferrine is onder normale omstandigheden niet geheel verzadigd. Vanuit het plasma gaat het ijzer voor het grootste gedeelte naar het beenmerg, daarnaast gaat een gedeelte naar de lever en de milt. Hier wordt het ijzer aan ferritine gebonden. In het beenmerg wordt het transferrine-ijzer in het hemoglobine-molecuul ingebouwd.

De absorptie van ijzer uit voedingsmiddelen varieert sterk: van het met de voeding aangeboden ijzer wordt slechts 5-10% geabsorbeerd. Deze absorptie (in de dunne darm) wordt aangepast aan de behoefte.

Na toediening van elementair ijzer in een farmaceutische toedieningsvorm is er geen lineair verband tussen de aangeboden hoeveelheid ijzer en de hoeveelheid ijzer die wordt geabsorbeerd. Bij aanbieden van 35 mg elementair ijzer wordt 40% geabsorbeerd (= 14 mg Fe), bij 105 mg 24% (= 25 mg Fe), bij 195 mg 18% (= 35 mg Fe) en bij 390 mg Fe 12% (= 45 mg Fe).

De ijzerabsorptie wordt volgens recente inzichten in hoge mate bepaald door de plasmahepcidine- en ferritineconcentraties. De rol van hepcidine is van betekenis voor de behandeling van ijzergebreksanemie bij ouderen.⁷ Er is aangetoond dat bij gezonde mannelijke vrijwilligers ouder dan 40 jaar de plasmahepcidineconcentratie voor een belangrijk deel de ijzerabsorptie bepaalt.¹⁵ Voorts kon in jonge vrouwelijke proefpersonen zonder anemie en normaal C-reactief proteïne (CRP; < 5 mg/l), maar met een serumferritineconcentratie van < 20 µg/l – dus ijzertekort – worden vastgesteld dat de plasmahepcidinewaarden stijgen indien ijzer wordt toegediend en dat dit vervolgens bij een volgende dosis lagere ijzeropname geeft.¹⁶ Dit is afhankelijk van dosis en toedieningsfrequentie van dosis – minder bij 40 mg dan bij hogere dosis – elementair ijzer en een betere absorptie bij toediening om de 48 uur. De ijzeropname uit een doseerschema met twee ijzertabletten in de ochtend en één tablet in de avond, was niet verschillend van alleen twee ochtenddoseringen. Eenmaal daags doseren of eenmaal per 48 uur doseren lijkt derhalve voldoende voor een adequate ijzerinname.¹⁶

Andere factoren van invloed op de absorptie van ijzer

Verminderde productie van maagzuur

Dertig procent van de ouderen heeft een verminderde productie van maagzuur. De zure omgeving in de maag is nodig om de ijzerionen te laten binden met eiwitten, aminozuren en ascorbinezuur, die de absorptie van ijzer in het duodenum bevorderen. Bij ouderen met een

verminderde productie van maagzuur is de opname van ijzer dus verminderd. Veel ouderen gebruiken zuurremmende middelen (zoals antacida en protonpompremmers). Deze middelen verminderen de absorptie van ijzer. Deze invloed geldt echter alleen voor het non-haem-ijzer. De opname van haem-ijzer (uit vlees/voedsel) is minder afhankelijk van de zuurgraad van de maag.

Vitamine C

Vitamine C (ascorbinezuur) komt voor in vers fruit en groenten. Ascorbinezuur verhoogt de absorptie van ijzer uit voedsel. Het doet dit door het ijzerion te reduceren tot tweewaardig ijzer (ferro) en daarmee tot een meer oplosbare vorm en door een complex te vormen met ijzerionen, dat oplosbaar is bij de hogere pH in het duodenum. Deze oplosbare vormen kunnen sneller geabsorbeerd worden.

Toevoegen van 200 mg vitamine C aan een ijzersupplement zou de ijzerabsorptie met ongeveer 30% verhogen. De kans op zuurbranden en daarmee misselijkheid neemt echter ook toe.¹

Invloed van calciumsuppletie

Ouderen gebruiken, vanwege de kans op osteoporose, vaak supplementen met calcium. De gegevens over de invloed van calcium op de absorptie van ijzer zijn tegenstrijdig waar het gaat om calcium uit zuivelproducten. Onderzoek naar het effect van tabletten calciumcarbonaat op de absorptie van ijzer toont een verminderde absorptie van ijzer, omdat de pH in de maag wordt verhoogd.¹⁷ Bij gezonde vrijwilligers daalde de ijzerabsorptie van radioactief gelabeld ⁵⁷Fe met circa 70%, als bij de maaltijden driemaal daags 400 mg calciumcarbonaat werd toegediend. De langetermijneffecten van calciumcarbonaat bij gezonde vrijwilligers op de ijzerabsorptie vertalen zich echter niet in lagere ferritineconcentraties na zes maanden. Kennelijk heeft calciumcarbonaat (zonder extra ijzersuppletie) geen invloed op de ijzeropname uit de voeding bij gezonde vrijwilligers. Wel wordt het advies gegeven ijzertabletten niet op hetzelfde tijdstip als calciumtabletten in te nemen.¹⁸

Ijzersubstitutietherapie

Ijzerpreparaten worden toegepast bij ijzergebreksanemie. Bij anemie door ijzergebrek wordt ijzer in de vorm van een ferrozout toegediend. Voorbeelden zijn ferrofumaraat (bevat 33% Fe²⁺), ferrogluconaat (bevat 30% Fe²⁺) en ferrosulfaat (bevat 20% Fe²⁺).

Er zijn farmaceutische preparaten waarbij ijzer in vertraagde vorm wordt afgegeven. Aangezien ijzer vrijwel uitsluitend in het eerste deel van de darm wordt geabsorbeerd, geven tabletten met een vertraagde afgifte een geringere ijzerabsorptie. Er is derhalve geen plaats voor

deze preparaten.

Is het ferritinegehalte normaal of verhoogd, en is er geen sprake van een ontstekingsreactie of verhoogd CRP – met een transferrinesaturatie >16% –, dan dient er (uiteraard) geen ijzer toegediend te worden. Hierbij is immers geen sprake van ijzergebreksanemie, dus geen indicatie voor suppletie. Integendeel, het is zelfs schadelijk, aangezien het leidt tot een ijzerstapeling. Door de Hemochromatose Vereniging Nederland is gewezen op de gevaren van te lange toediening van te hoge dosering ferropreparaten.¹⁹

Nierfalen

Bij patiënten met een anemie en nierfalen geldt dat, naast erytropoëtine, ijzer wordt gesuppleerd indien er een ijzergebrek bestaat. In toenemende mate wordt parenteraal ijzer toegediend zowel bij hart- als bij nierfalen.²⁰

Ijzerdosering bij ouderen

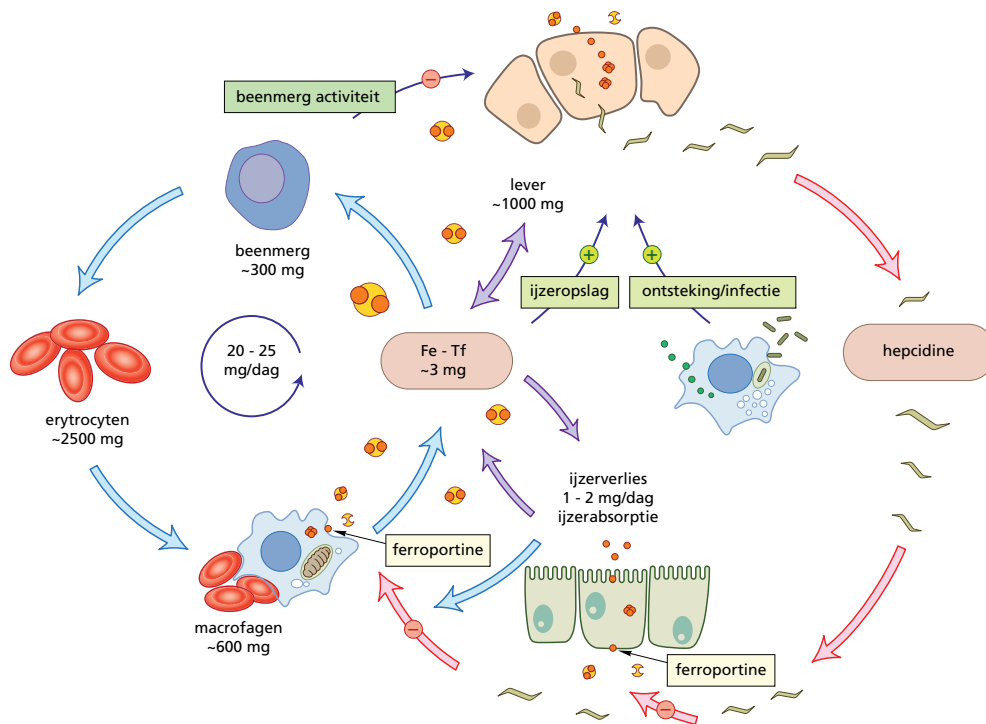
In de praktijk wordt aan ouderen in Nederland veelal een standaarddosering voorgeschreven van driemaal daags 200 mg ferrofumaraat (= 65 mg Fe²⁺ per tablet) in te nemen tijdens de maaltijd. Bij deze zoutvorm en dosering kan men kanttekeningen plaatsen. In België wordt de voorkeur gegeven aan ijzersulfaat of -gluconaat en nooit meer dan 100 mg Fe²⁺ per dag. De ijzerabsorptie is afhankelijk van de ernst van de anemie en de oplosbare transferrine/ferritine ratio en hepcidineserumwaarden. Met een ochtenddosering (bij voorkeur met vitamine C) is mogelijk eenzelfde effect te bereiken als met meerdere toedieningen per dag. Bij jonge vrouwen met een ijzergebrek is dat aangetoond, maar men kan wellicht aannemen dat dat voor ouderen ook geldt, alhoewel dit niet voor die doelgroep is onderzocht.

Voor ouderen met slikklachten is ferrofumaraat suspensie of ferrogluconaat bruistablet een optie. De behandelduur van de ijzertherapie wordt bij ouderen vaak niet aangegeven, met als gevolg dat ouderen jaren achtereen ijzersubstitutietherapie krijgen toegediend.

De kans op het optreden van ijzerstapeling is dan niet denkbeeldig.¹⁹ Na vier tot zes weken ijzertherapie zal het Hb in het algemeen normaliseren. Indien het Hb genormaliseerd is, neemt de ijzerabsorptie af. Na normaliseren van het Hb wordt de therapie nog acht tot tien weken voortgezet. Een goede parameter is een laboratoriumstreefwaarde van 100 µg/l ferritine.

Geneesmiddelinteracties met ijzertherapie

De belangrijkste geneesmiddelinteracties met ijzerpreparaten berusten op de vorming van complexen of



Figuur 1 Ijzermetabolisme en de plaats van hepcidine.

onoplosbare verbindingen, waardoor een van de of beide interacterende geneesmiddelen (geheel of gedeeltelijk) onwerkzaam worden door verminderde absorptie. Voorbeelden zijn ijzer met tetracyclines, ijzer met fluorchinolonen, ijzer met methyldopa of levodopabevattende preparaten. Deze middelen dienen altijd gescheiden te worden toegediend met een interval van ten minste twee uur en bij voorkeur vier uur. Middelen die de pH in de maag verhogen (antacida, H₂-antagonisten, protonpompremmers), geven een geringere ijzerabsorptie.

Conclusie

Ijzerebreksanemie is een aandoening die bij ouderen relatief vaak gevonden wordt. De reden kan de gemiddeld verhoogde pH in de maag zijn en/of chronisch gebruik van zuurremmende middelen, gastro-intestinaal bloedverlies door bijvoorbeeld NSAID's/acetylsalicylzuur of slechte voedingstoestand.

Ferrofumaraat is het preparaat van eerste keuze in Nederland. Ferrogluconaat of ferrosulfaat lijkt een betere keuze, omdat deze ijzerzouten wateroplosbaar zijn. Bij niet-ernstige anemie dient een lagere dosering (eenmaal daags) te worden gebruikt, omdat er dan minder kans is op maagklachten. Bij ernstige anemie kan de dosis verdubbeld worden en deze wordt bij voorkeur in één dosis toegediend. Toevoegen van vitamine C (indien verdragen) verbetert de ijzerabsorptie. Er zijn commerciële combinatiepreparaten met vitamine C beschikbaar. Bij slikklachten van ouderen kan ferrofumaraat suspensie

of een bruistablet met ferrogluconaat worden gegeven. Indien de oorzaak van de anemie is vastgesteld en maatregelen mogelijk zijn, dan dient de toediening van ferropreparaten beperkt te blijven tot maximaal drie tot zes maanden. Daarna dient een herevaluatie plaats te vinden.

Dankwoord

Prof. dr. Etienne Joosten, geriater verbonden aan het Universitair Ziekenhuis Leuven heeft een eerdere versie van dit artikel van commentaar voorzien. Wij danken hem voor zijn inbreng.

Literatuur

- 1 Lopez A, Carcoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet 2015; online August 25.
- 3 Olde Rikkert MGM. Aanbevolen grenswaarden voor anemie bij oude mensen beperkt bruikbaar. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:999-1001.
- 4 Fairweather-Tait SJ, Waver AA, Gillings R, Jennings A, Myint PK. Iron status in the elderly. Mech Ageing Developm. 2014;137:22-8.
- 15 Roe MA, Collings R, Dainty JR, Swinkels DW, Fairweather-Tait SJ. Plasma hepcidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men. Am J Clin Nutr. 2009;89:1088-91.
- 16 Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice daily dosing in iron-depleted young women. Blood 2015;126:1981-9.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.mfm-online.nl. Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op het onderwerp.