

Aspecifiek voorschrijfgedrag in relatie tot gepresenteerde klachten en gestelde diagnoses

Een poging tot falsificatie van een hypothese kritisch bekeken

H.G.A. MOKKINK

Aan de basis van het concept 'aspecifiek voorschrijfgedrag' ligt een exploratieve factoranalyse op gegevens van een ziekenfonds, waaruit bleek dat twee, onderling onafhankelijke dimensies in het voorschrijfgedrag konden worden onderscheiden. Bij een daarvan ging het om de hoeveelheid voorgeschreven analgetica, antibiotica, antihistaminica, antirheumatica, corticosteroiden, hoestdempers, tranquilizers en slaapmiddelen – in het algemeen middelen die een breed indicatiegebied bestrijken, in de regel betrekking hebben op niet-ernstige ziekten (geldt niet zonder meer voor antibiotica en corticosteroiden), voor te schrijven zijn bij onduidelijke en onzekere diagnoses, in de regel niet onmisbaar zijn, en gebruikt kunnen worden als symptomatische aanpak bij psychosociale problematiek. Om die reden is deze factor benoemd als 'aspecifiek voorschrijfgedrag'. De twee gevonden dimensies werden bij nader onderzoek steeds opnieuw aangetroffen, zowel in de gegevens van hetzelfde ziekenfonds uit andere jaren, als in gegevens van andere ziekenfondsen. Inmiddels is fundamentele kritiek geuit op deze analyse van het voorschrijfgedrag van de huisarts. De auctor intellectualis van het 'aspecifiek voorschrijfgedrag' geeft een samenvatting van de kritiek en betoogt dat er geen enkele reden is het concept te verlaten.

Mokkink HGA. Aspecifiek voorschrijfgedrag in relatie tot gepresenteerde klachten en gestelde diagnoses. Een poging tot falsificatie van een hypothese kritisch bekeken. *Huisarts Wet* 1991; 34(6): 276-7, 280.

Dr. H.G.A. Mokkink, socioloog-methodoloog, Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Inleiding

In november 1989 promoveerde *De Maeseneer* te Gent op het proefschrift 'Huisartsgeneeskunde: een verkenning. Een explorerend onderzoek bij huisartsen-stagebegeleiders aan de R.U. Gent'.¹ Hij analyseerde een grote hoeveelheid gegevens verzameld bij 94 huisartsen en 5609 huisarts-patiënt contacten. Speciale belangstelling had de promovendus voor het voorschrijfgedrag van de huisarts en hij deed een zijns inziens geslaagde poging om een stelling uit mijn proefschrift betreffende het door mij geïntroduceerde concept 'aspecifiek voorschrijfgedrag'* te weerleggen.² In mijn ogen baseerde hij zich echter op voor dit doel niet geschikte analyses.

Hoewel ik tijdens zijn verdediging het genoegen had hierover met de promovendus in debat te gaan, bestaat de indruk dat de discussie nog niet tot een wederzijds bevredigende conclusie heeft geleid. Dit was voor mij aanleiding om een en ander nog eens op papier te zetten. Ik zal eerst in het kort de achtergronden mijn aangevallen stelling verduidelijken, vervolgens het commentaar van *De Maeseneer* weergeven en tenslotte mijn antwoord hierop geven.

Twee dimensies

Uit ziekenfondsgegevens is bekend dat er grote verschillen bestaan tussen praktijken in hoeveelheid voorgeschreven medicatie. Een vraagstelling uit mijn proefschrift luidde: 'In hoeverre zijn er patronen aantoonbaar in het voorschrijven van geneesmiddelen door huisartsen aan ziekenfondsverzekerden?' Uit een exploratieve factoranalyse op gegevens van het ziekenfonds BAZ (per huisarts het aantal afleveringen per verzeckerde per jaar, ingedeeld volgens de destijds nog gehanteerde 20 RUCB-categorieën) bleek dat twee, onderling onafhankelijke dimensies in het voorschrijfgedrag konden worden onderscheiden.

- Bij de ene factor ging het om de hoeveelheid voorgeschreven bloedsuikerverlagende middelen, diuretica, bloeddrukverlagende middelen, agina-pectorismiddelen, cardiaca en vaatverwijders. Het feit dat deze middelen hoog laden op deze factor, wil zeggen dat wanneer een huisarts naar verhouding veel voorschrijft van één van deze middelen, hij in het algemeen ook hoog scoort op de andere middelen uit dit cluster. M.m. geldt het zelfde voor weinig voorschrijven.

Het gaat hier in het algemeen om middelen die betrekking hebben op duidelijk omschreven diagnoses, die passen binnen een actief en gericht screeningsbeleid van de huisarts, die veelal anticiperend gebruikt worden ter voorkoming van ernstige organische ziekte, en meestal worden voorgeschreven aan oudere patiënten. Daarom

heb ik deze factor aangeduid als een indicator van *gericht* voorschrijfgedrag.

- Bij de andere factor ging het om de hoeveelheid voorgeschreven analgetica, antibiotica, antihistaminica, antirheumatica, corticosteroiden, hoestdempers, tranquilizers en slaapmiddelen. Voor de benoeming van deze factor heb ik overwogen dat het hier in het algemeen om middelen gaat die een breed indicatiegebied bestrijken, in de regel betrekking hebben op niet-ernstige ziekten (geldt niet zonder meer voor antibiotica en corticosteroiden), voor te schrijven zijn bij onduidelijke en onzekere diagnoses, in de regel niet onmisbaar zijn, en gebruikt kunnen worden als symptomatische aanpak bij psychosociale problematiek. Om die reden is deze factor benoemd als het *aspecifiek* voorschrijfgedrag.

Ik heb gesteld dat het bij de benaming van deze dimensies niet gaat om het typeren van *geneesmiddelen*, maar van *voorschrijfroutines* van huisartsen. Het voorschrijven van een antibioticum bijvoorbeeld is niet per definitie aspecifiek, maar kan uiteraard ook gericht gebeuren. Bedoeld werd slechts dat het veelvuldig voorschrijven van genoemde middelen duidt op een aspecifiek voorschrijfgedrag (p. 49).²

De totale hoeveelheid per patiënt voorgeschreven medicatie bleek te correleren met het percentage bejaarden in de praktijk: in praktijken met veel bejaarden werd meer voorgeschreven ($r=.30$). Deze samenhang kwam echter geheel voor rekening van het gericht voorschrijfgedrag ($r=.55$), terwijl de aspecifieke factor niet correleerde met het percentage bejaarden in de praktijk.

De twee dimensies werden in de gegevens uit een reeks van jaren (1972-1986) en afkomstig van verschillende ziekenfondsen telkens in dezelfde structuur aangetroffen, evenals de beschreven samenhang met de samenstelling van de praktijkpopulatie.

Ervan uitgaande dat de leeftijdverdeling in een populatie een bruikbare voorspeller is van de omvang van de morbiditeit die zich in die populatie voordoet – uit epidemiologisch blijkt dat er een duidelijk verband bestaat tussen morbiditeit en leeftijd³⁻⁶ – heb ik de conclusie geformuleerd dat 'gezien de aard van de betreffende medicatie, verschillen tussen praktijken met betrekking tot de hoeveelheid voorgeschreven aspecifieke medicatie niet zijn toe te schrijven aan verschillen in morbiditeit in de praktijkpopulaties. Dit maakt aannemelijk dat de hoeveelheid per verzeckerde voorgeschreven aspecifieke geneesmiddelen als een resultante van de voorschrijfgewoonte van de huisarts beschouwd kan worden' (pag. 47).²

* In dit artikel wordt consequent de spelling 'aspecifiek' gebruikt, ook in citaten waarbij in het origineel 'aspecifiek' staat.

Hernieuwde toetsing

Het behoort tot onze wetenschappelijke taken om uitkomsten uit onderzoek waar mogelijk kritisch aan hernieuwde toetsing te onderwerpen; onderzoeksbevindingen en -conclusies hebben altijd in meerdere of mindere mate een voorlopig karakter. Het is dan ook verheugend dat *De Maeseneer* een poging heeft gedaan om na te gaan of de besproken conclusies uit mijn proefschrift wel of niet door zijn materiaal werden bevestigd. Hiertoe heeft hij twee indicatoren berekend (pag. 407):

- Wordt er in een episode wel of niet een geneesmiddel voorgeschreven?
- Over contacten waarin een geneesmiddel werd voorgeschreven, werd het percentage specifiek voorschrijven bepaald (aantal specifieke middelen gedeeld door totaal aantal middelen $\times 100$, volgens de indeling uit mijn proefschrift); in bijna 85 procent van deze contacten bleek het om specifieke medicatie te gaan.¹

Als eerste stap correleerde *De Maeseneer* zijn eerste indicator aan artskenmerken en aan de door de huisarts gestelde diagnose door middel van multi-pele lineaire regressie-analyse over alle episoden ($n = 3921$). De gestelde diagnose bleek .093 variantie te verklaren (dit is bij benadering gelijk aan een enkelvoudige correlatie $r = .31$). Als tweede stap werd met dezelfde analysetechniek over die consulten waarin een geneesmiddel werd voorgeschreven ($n = 2789$), de correlatie berekend tussen de tweede indicator en de gestelde diagnose. Dit resulteerde in een verklaarde variantie van .668 (dit is ongeveer gelijk aan een enkelvoudige correlatie $r = .81$). De factor 'arts' bleek in de eerste stap wel en in de tweede stap niet bij te dragen aan de totaal verklaarde variantie.

De Maeseneer concludeerde: 'de toetsing via een analyse op contact-niveau (...) stelt ons in staat de hypothese van Mokkink te verwerpen'. Als verklaring voert hij aan, dat ik niet beschikte over gegevens met betrekking tot de diagnose die tot een bepaald voorschrift aanleiding had gegeven, en dat ik de morbiditeit indiceerde aan de hand van het percentage bejaarden in de praktijk (pag. 411).¹

Commentaar

Om de volgende redenen ben ik van mening dat *De Maeseneer* mijn stelling niet heeft weerlegd:

- Zijn analyses hebben betrekking op de door de huisarts gestelde diagnose en het voorschrijven door de huisarts op contact- en/of episodenniveau. Mijn stelling heeft betrekking op verschillen in morbiditeit tussen praktijkpopulaties en op de voorschrijfroutines van huisartsen. Dit zijn

verschillende analyseniveaus. Gevolgtrekkingen op het ene niveau mogen niet zonder meer vertaald worden naar een ander niveau. *Galtung* noemt dit 'the fallacy of the wrong level'.⁷

- *De Maeseneer* beschikt niet over een indicator voor de 'hoeveelheid morbiditeit in een populatie'; zijn analyses hebben betrekking op dat deel van de bevolking dat de hulp van de huisarts inroep (loket-onderzoek). De door mij gehanteerde indicator (percentage bejaarden in de praktijk) is inderdaad een indirecte en globale indicator. Hij is echter wel gebaseerd op de gehele praktijkpopulatie (d.w.z. alle ziekenfondsverzekerden) en niet op een selecte steekproef van patiënten die voor hun klachten de hulp van de huisarts inroepen. Zeker tegen de achtergrond van de doorgaans niet-ernstige aard van de klachten waarbij specifieke medicatie wordt voorgeschreven, is dit punt van belang.

- In zijn eerste stap bekeek *De Maeseneer* of er wel of niet werd voorgeschreven. Dit heeft betrekking op het voorschrijven van alle soorten medicatie en niet enkel op het specifiek voorschrijfgedrag, waar mijn stelling betrekking op heeft. Deze analyse kan dus niet als weerlegging van mijn stelling gelden. Zijn bevindingen komen op dit punt overigens aardig overeen met de mijne ($r = .30$ respectievelijk $r = .31$). Dit bevestigt dat de leeftijd als indirecte maat voor morbiditeit bruikbaar is.

- In zijn tweede stap gebruikt *De Maeseneer* een verrassende indicator voor het specifiek voorschrijfgedrag (percentage specifieke middelen van alle voorgeschreven middelen in contacten waarin een medicament wordt voorgeschreven). Deze indicator heeft betrekking op de beslissing van de huisarts welk soort geneesmiddel voor te schrijven, *nadat hij al besloten heeft een medicijn voor te schrijven*. *De Maeseneer* is daardoor genoodzaakt de consulten waarin niet wordt voorgeschreven buiten zijn analyse te laten (circa 30 procent van het totaal). Hiermee laat hij tevens het belangrijkste deel van de 'arts-factor' buiten zijn analyse. Juist de beslissing om wel of niet voor te schrijven (met name bij alledaagse niet-chronische klachten) ligt naar mijn mening ten grondslag aan de verschillen in de hoeveelheid voorgeschreven specifieke medicatie. 'Het snel en veelvuldig voorschrijven van specifieke medicatie wil zeggen dat de huisarts kiest voor een oplossing van het probleem via een recept, waar andere huisartsen andere en wellicht betere oplossingen weten te vinden' (pag. 49).²

- *De Maeseneer* toont aan dat, indien wordt voorgeschreven, de keuze van de huisarts voor een specifiek of gericht middel sterk samenhangt met de diagnose die (dezelfde) huisarts stelt ($r = .81$). *Howie* stelt dat de diagnose van de huisarts eerder een rechtvaardiging dan een reden is voor de gekozen behandeling: aan de

diagnosestelling kan men het voorschrijfgedrag van de huisarts herkennen.⁸ In valideringsonderzoek waarbij een meting wordt vergeleken met een 'gouden standaard', mag men als onderzoeker blij zijn met zo'n hoge correlatie. De zeer hoge door *De Maeseneer* gevonden correlatie doet vermoeden dat tweemaal hetzelfde is gemeten.

Slot

Als iemand de stelling poneert dat de gemiddelde leeftijd van alle Nederlanders 40 jaar is, en een ander brengt daar tegenin dat die bewering niet klopt, omdat doorgaans scholieren jonger zijn dan bejaarden, dan begrijpt iedereen dat zo'n redenering niet als weerlegging kan gelden. In wezen is in de hier beschreven discussie hetzelfde aan de gang. *De Maeseneer* toont aan dat huisartsen bijvoorbeeld geen pijnstillers voorschrijven om patiënten met hypertensie te behandelen, en omgekeerd geen antihypertensivum voorschrijven bij een spierpijn. Dat is ongetwijfeld een valide bevinding en ongetwijfeld geldt dit voor elke individuele huisarts. Dit gegeven is echter geenszins een verklaring voor het feit dat sommige huisartsen naar verhouding drie- of viermaal zoveel pijnstillers voorschrijven als andere huisartsen. Als *De Maeseneer* zijn gegevens op een voor dit doel juiste wijze had geanalyseerd, was hij naar alle waarschijnlijkheid op een bevestiging van mijn stelling uitgekomen.

Alles bijeen heeft *De Maeseneer* mijn stelling niet weerlegd en is er dus geen reden het concept 'specifiek voorschrijfgedrag' te verlaten. Integendeel, er is aanleiding het concept nader te bestuderen en te preciseren.

Literatuur

- ¹ De Maeseneer J. Huisartsgeneeskunde: een verkenning. Een explorerend onderzoek bij huisartsenstagebegeleiders aan de R.U. Gent [Dissertatie]. Gent: Centrum voor Huisartsopleiding, 1989.
- ² Mokkink HGA. Ziekenfondscijfers als parameter voor het handelen van huisartsen [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1986.
- ³ Lamberts H. Morbidity in general practice. Diagnosis related information from the Monitoring project. Utrecht: Huisartsenpers, 1984.
- ⁴ Van den Hoogen HJM, Huygen FJA, Schellekens HWG, et al., eds. Morbidity figures from general practice. Data from four general practices 1987-1982. Nijmegen, Nijmegen University Department of General Practice, 1985.
- ⁵ Voorn ThB. Chronische Ziekten in de huisartspraktijk [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1983.

Vervolg op pag. 280.

prevalent bij bejaarden) als 'gericht' bestempelt, wekt het geen verwondering hij vervolgens een samenhang vindt tussen het percentage bejaarden in de praktijk en het 'gericht' voorschrijfgedrag. Deze samenhang werd uiteraard ook in ons onderzoek gevonden (=0.18).

Overigens blijken onder de geneesmiddelen die bij 'gericht voorschrijfgedrag' horen, ook de vaatverwijders te zijn ondergebracht. Het is zeer de vraag of deze groep inderdaad 'gericht' wordt voorgeschreven; er bestaat immers nogal wat wetenschappelijke twijfel over de werkzaamheid van centrale en perifere vaatverwijders.^{10 11} Dit voorbeeld illustreert nog eens dat aan *Mokkink's* indeling geen kwalitatieve consequenties kunnen worden verbonden.

Teneinde de discussie voor de lezer helder te voeren, loop ik tenslotte de commentaren van *Mokkink* puntsgewijs na.

- De opmerking over de verschillende analyse-niveaus is ongetwijfeld methodologisch relevant, maar inhoudelijk weinig terzake. *Mokkink* doet uitspraken over patronen in voorschrijfgedrag. Voorschrijfgedrag komt tot stand in het huisarts-patiënt contact. Uitspraken over voorschrijfgedrag dienen dus de toets van dit niveau te kunnen doorstaan, willen ze althans aanspraak maken op validiteit.

- Onderzoek naar voorschrijfgedrag heeft altijd betrekking op dat deel van de bevolking dat de hulp van de huisarts inroept (en al dan niet een voorschrift krijgt). Verklarende variabelen dienen dus bij voorkeur relevant te zijn voor het consulterende deel van de patiëntenpopulatie. Daarom lijkt het 'percentage bejaarden, vrouwen ... in de gehele praktijk-populatie' op voorhand minder geschikt als verklarende variabele.

- *Mokkink* concludeert uit het feit dat hij enerzijds een correlatie van 0.30 vindt tussen het voorschrijfvolume (aantal afleveringen per verzekerde) en het percentage bejaarden in de praktijkpopulatie, en anderzijds het feit dat in zijn onderzoek een correlatie 0.31 ($R^2=9.3$) werd gevonden tussen de beslissing tot voorschrijven en de morbiditeit, dat 'de leeftijd als indirecte maat voor morbiditeit bruikbaar is'. Deze redenering gaat mank: als A correleert met B, en C in dezelfde mate met B, betekent dat niet dat C noodzakelijkerwijs een bruikbare maat is om A te meten. Overigens werd bij analyse van het voorschrijfvolume (het aantal voorgeschreven geneesmiddelen) een veel belangrijker samenhang ($R^2=14.3$) gevonden met het diagnose-hoofdstuk,⁴ wat aan de redenering van *Mokkink* nog minder grond geeft.

- Ik heb de toetsing van het 'aspecifiek' voorschrijfgedrag bewust beperkt tot de contacten waarin geneesmiddelen werden voorgeschreven. Het ging er immers vooral om na te gaan of het

'aspecifiek' voorschrijven een zinvol concept vormt bij analyse van het voorschrijfgedrag en een inhoudelijke aanvulling betekent op de indicatoren 'al dan niet voorschrijven' en 'voorschrijfvolume'. *Mokkink* geeft in feite zelf aan dat dit niet het geval is: 'Juist de beslissing om wel of niet voor te schrijven (met name bij alledaagse niet-chronische klachten) ligt naar mijn mening ten grondslag aan de verschillen in de hoeveelheid voorgeschreven aspecifieke medicatie'. Los van de overweging dat niet duidelijk is hoe *Mokkink* dit over niet-chronische klachten kan weten – hij beschikt immers niet over morbiditeitsgegevens – kan ik deze conclusie alleen maar ondersteunen.

- Het citaat van Howie – 'Diagnoses will tend to be a justification for treatment, rather than the reason for it'¹² – heeft in de eerste plaats betrekking op respiratoire aandoeningen. Het is ons allen bekend dat 'onder invloed van' een antibioticumvoorschrift een bovenste-luchtweginfectie tot een bronchitis wordt gepromoveerd, en een faryngitis tot een bacteriële tonsillitis. Voor onze analyse zijn de diagnosen echter gerubriceerd op het niveau van de ICPC-hoofdstukken, en op dit niveau is de observatie van Howie niet van toepassing: het lijkt in ieder geval niet waarschijnlijk dat een huisarts een probleem van de elleboog (hoofdstuk L) als endocrien probleem benoemt (hoofdstuk T), omdat dit een betere rechtvaardiging oplevert voor de aangewende therapie. Eventuele verschuivingen *binnen* de verschillende hoofdstukken hadden geen invloed in onze analyse. Dit ondergraaft het vermoeden van *Mokkink* dat tweemaal hetzelfde is gemeten.

Het was voor veel onderzoekers al langer duidelijk dat de 'face validity' van de indeling in 'aspecifiek' en 'gericht' voorschrijfgedrag erg beperkt was. Op grond van de gehanteerde indeling zal een huisarts met veel Cara-patiënten (die regelmatig antibiotica en corticosteroiden krijgen voorgeschreven) als snel het label 'aspecifiek voorschrijfgedrag' opgeplakt krijgen, terwijl een huisarts die veel patiënten met diabetes en cardiovasculaire problemen verzorgt, meer kans heeft op 'gericht' voorschrijfgedrag.

Bestaat 'aspecifiek' voorschrijven dan niet?

Uiteraard wel, als we uitgaan van een omschrijving als 'niet door een bijzondere oorzaak bepaald'. Deze omschrijving maakt duidelijk dat het slechts zinvol is om de term te gebruiken, wanneer we het voorschrijven in verband kunnen brengen met diagnosegegevens. Zo vond ikzelf bijvoorbeeld dat bij 78 verschillende diagnosen vitamines werden voorgeschreven: deze vaststelling lijkt mij een goed uitgangspunt om na te gaan of we hier niet met aspecifiek voorschrijven te maken hebben.

Christensen & Bush geven een overzicht van de problemen bij het explorerend verklarend onderzoek van het voorschrijven van geneesmiddelen door artsen. Zij wijzen hierbij op de noodzaak van het verzamelen van correcte gegevens over het voorschrijfgedrag van artsen, *gekoppeld aan diagnosen*.¹³ Deze toetsing van de conclusie van *Mokkink* bevestigt het belang van deze aanbeveling.

Literatuur

- ¹ Mokkink HGA. Ziekenfondscijfers als parameter voor het handelen van huisartsen [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1986.
- ² Duistermaat H. Onmacht in het werk van de huisarts. Een empirische verkenning [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1989.
- ³ Anoniem. Jaaroverzicht huisartsen. Zwolle: Regionaal Ziekenfonds Zwolle, 1987: 32-9.
- ⁴ De Maeseneer J. Huisartsgeneeskunde: een verkenning [Dissertatie]. Gent: Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 1989.
- ⁵ Lamberts H, Wood M. International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford Medical Publications, 1987.
- ⁶ De Maeseneer J. Wat zit er in de -50? Het voorschrijven van geneesmiddelen geanalyseerd met IC-Process-PC. Huisarts Wet 1990; 33: 300-7.
- ⁷ De Graeve D. Economische aspecten van geneesmiddelenconsumptie. Empirische modellen van artsen- en patiëntengedrag [Doctoraal proefschrift]. Antwerpen: UFSIA, 1989.
- ⁸ Kerlinger FN, Pedhazur EJ. Multiple regression in behavioural research. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1973: 117-21.
- ⁹ Oliemans AP. Morbiditeit in de huisartspraktijk. Leiden: Stenfort Kroese, 1969.
- ¹⁰ Cameron HA, Waller PC, Ramsey LE. Drug treatment of intermittent claudication: a critical analysis of the methods and findings of published clinical trials 1965-1985. Br J Clin Pharm 1988; 26: 569-76.
- ¹¹ Bollinger A. Medikamentöse Therapie bei peripherer arteriellen Verschlusskrankheit. Schweiz Med Wochenschr 1988; 118: 1283-9.
- ¹² Howie JGR. Diagnosis: the Achilles heel. J R Coll Gen Pract 1972; 22: 310.
- ¹³ Christensen B, Bush PJ. Drug prescribing: patterns, problems and proposals. Soc Sci Med 1981; 15A: 343-55. ■

Vervolg van pag. 277

- ⁶ IJzermans CJ, Oskam SK. Clustering, continuïteit en comorbiditeit in de huisartspraktijk [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1990.
- ⁷ Galtung J. Theory and methods in social research. London: George Allen & Urwin, 1967.
- ⁸ Howie JGR. Diagnosis: the Achilles heel. J R Coll Gen Pract 1972; 22: 310. ■