

Asszociációs mértékek II.

Solymosi Norbert

Kvantitatív állatorvosi epidemiológia

Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék

Állatorvostudományi Egyetem

2020. október 28.

Megfigyelt esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	<i>Kezelés</i>			Σ
	NO	PO	PAR	
igen	6	6	8	20
nem	4	13	58	75
Σ	10	19	66	95

Megfigyelt esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	<i>Kezelés</i>			Σ
	NO	PO	PAR	
igen	6	6	8	20
nem	4	13	58	75
Σ	10	19	66	95

Várható esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	<i>Kezelés</i>			Σ
	NO	PO	PAR	
igen	2.11	4	13.89	20
nem	7.89	15	52.11	75
Σ	10	19	66	95

Megfigyelt esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	Kezelés			Σ
	NO	PO	PAR	
igen	6	6	8	20
nem	4	13	58	75
Σ	10	19	66	95

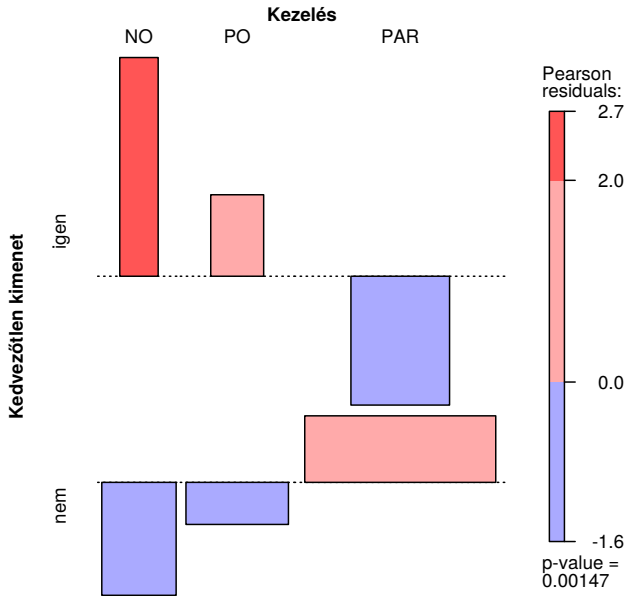
Várható esetszámok

Kedvezőtlen kimenet	Kezelés			Σ
	NO	PO	PAR	
igen	2.11	4	13.89	20
nem	7.89	15	52.11	75
Σ	10	19	66	95

Pearsons-féle reziduális

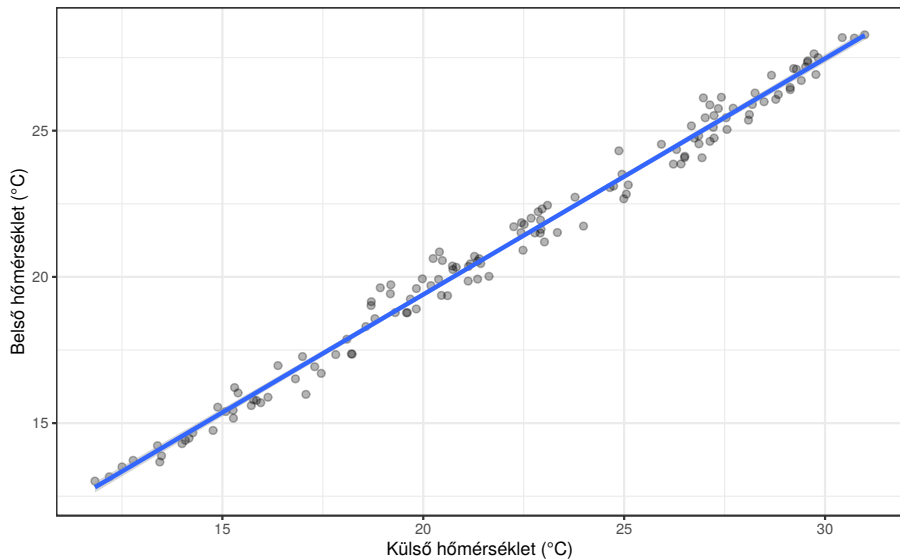
Kedvezőtlen kimenet	Kezelés		
	NO	PO	PAR
igen	2.68	1.00	-1.58
nem	-1.38	-0.52	0.82

$$r_{ij} = \frac{o_{ij} - e_{ij}}{\sqrt{e_{ij}}}$$



Lakos and Solymosi (2010)

Istállón kívül és belül párhuzamosan mért hőmérséklet



Milyen kapcsolat van a külső és belső hőmérséklet között?

- korreláció: $R = 0.9938484$

Hogyan függ az istállóban mért hőmérséklet az istállón kívül mért hőmérséklettől?

- lineáris regresszió

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	3.261357	0.177733	18.35	<2e-16 ***
T.o	0.806852	0.007796	103.49	<2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.4621 on 133 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.9877, Adjusted R-squared: 0.9876

F-statistic: 1.071e+04 on 1 and 133 DF, p-value: < 2.2e-16

- $\beta = 0.806852$, ami azt jelenti, hogy a külső hőmérséklet 1°C növekedése a belső hőmérsékletet $\sim 0.81^{\circ}\text{C}$ -al emeli

```
dat = rbind(
  tibble(adverse.outcome=c(rep(1,6), rep(0,4)), AB='no'),
  tibble(adverse.outcome=c(rep(1,6), rep(0,13)), AB='po')
) %>% mutate(AB=relevel(factor(AB), 'po'))
```

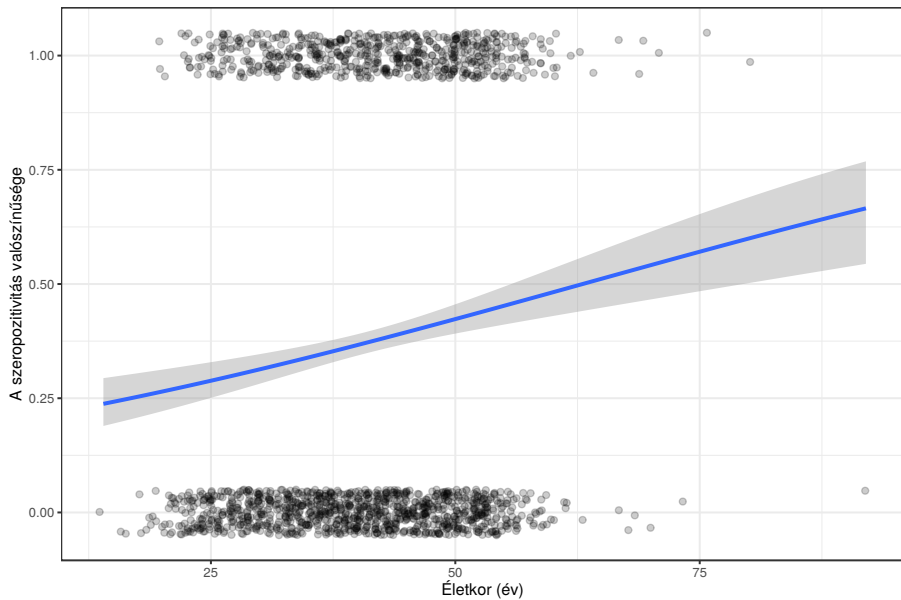
```
fit = glm(adverse.outcome~AB, family=binomial(link='logit'),
data=dat)
summary(fit)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.7732	0.4935	-1.567	0.117
ABno	1.1787	0.8126	1.451	0.147

```
round(exp(cbind(OR=coef(fit), confint(fit))),2)
```

	OR	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.46	0.16	1.17
ABno	3.25	0.68	17.35



Lakos et al. (2012)

	szeropoz	kor
1	0	33
2	1	41
3	1	50
4	1	50
5	0	55

```
fit = glm(szeropoz ~ kor, family = binomial(link="logit"),
data=dat)
```

```
summary(fit)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.497757	0.215261	-6.958	3.45e-12 ***
kor	0.023765	0.005055	4.701	2.59e-06 ***

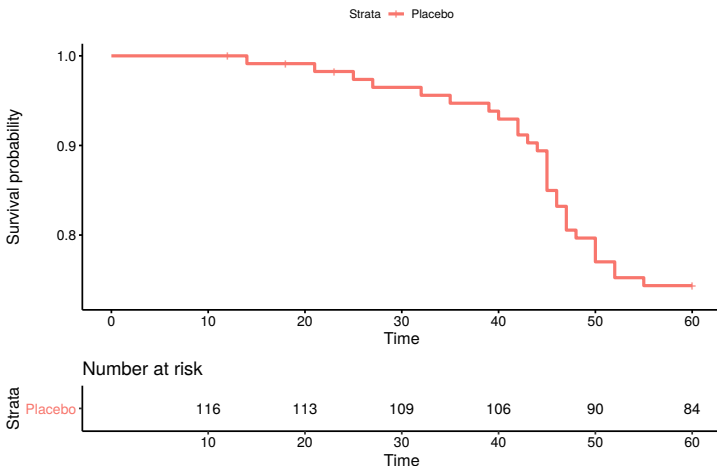
```
round(exp(cbind(OR=coef(fit), confint(fit))),2)
```

	OR	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.22	0.15	0.34
kor	1.02	1.01	1.03

Reference	Level	β	OR	CI	p
Male	Female	0.11	1.116	1.1–1.132	0.0000
Non-white	White	−0.011	0.989	0.971–1.008	0.2643
45–65	<45	0.376	1.456	1.404–1.509	0.0000
	65–80	−0.208	0.813	0.799–0.827	0.0000
	>80	−0.272	0.762	0.746–0.777	0.0000
1998–2003	2004–2009	0.835	2.304	2.27–2.338	0.0000
Poverty Q1	Q2	−0.042	0.959	0.94–0.978	0.0000
	Q3	−0.178	0.837	0.822–0.852	0.0000
	Q4	−0.254	0.775	0.758–0.793	0.0000
Colon	Esophagus	−1.015	0.362	0.349–0.377	0.0000
	Pancreas	−1.175	0.309	0.297–0.322	0.0000
	Rectum	−0.563	0.569	0.557–0.582	0.0000
	Small bowel	−1.466	0.231	0.219–0.244	0.0000
	Stomach	−0.928	0.395	0.383–0.409	0.0000

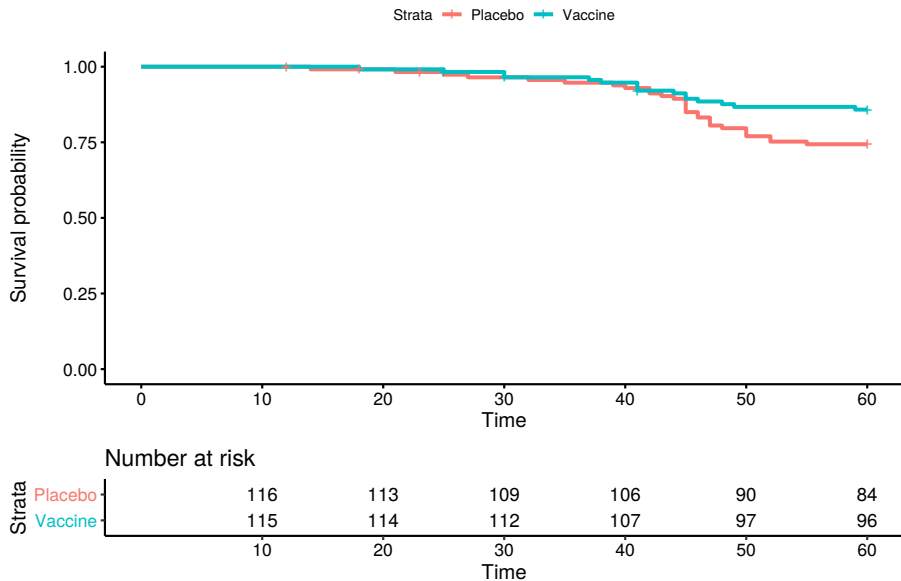
Annak ellenére, hogy az eltávolított nyirokcsomók számának mediánja növekszik GI daganatsebészetben, az egyes műtétek során ezek száma elmarad az optimálistól.

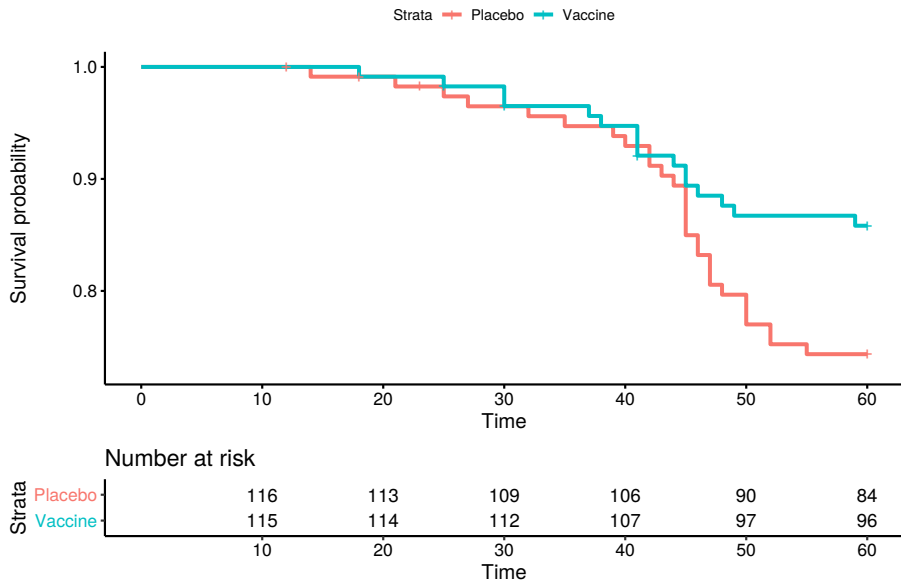
- vakcina-hatékonysági vizsgálat szarvasmarha-állományban
- 116 állat placebót, 115-öt vakcinát kapott
- a vizsgált végpont a légzőszervi tünetek megjelenése volt



Noordhuizen et al. (2001)

Log-rank tesztel vizsgálva az eltérésüket: $p = 0.038$





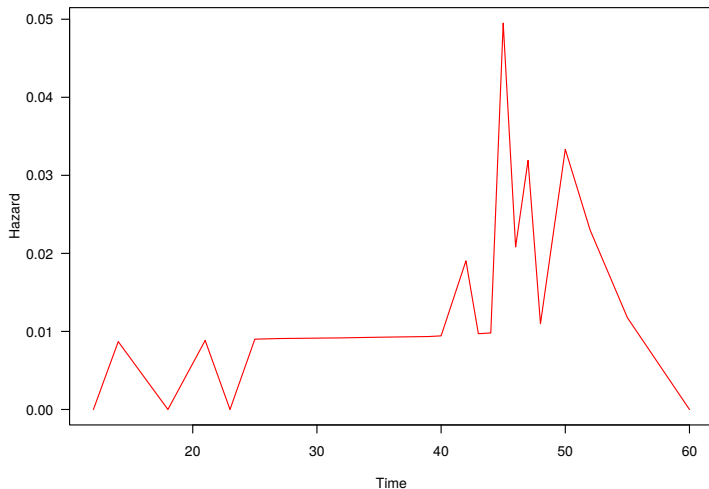
A hazard-függvénnyel ($h(t)$)* annak a valószínűségét becsüljük, hogy a következő időszakban bekövetkezik az esemény egy alanyon, ha addig azon az alanyon az az esemény még nem következett be.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

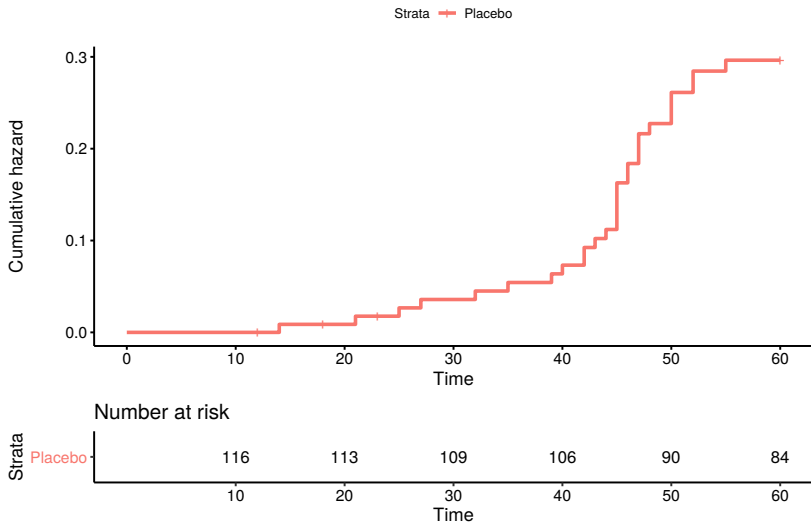
Feltételes valószínűség:

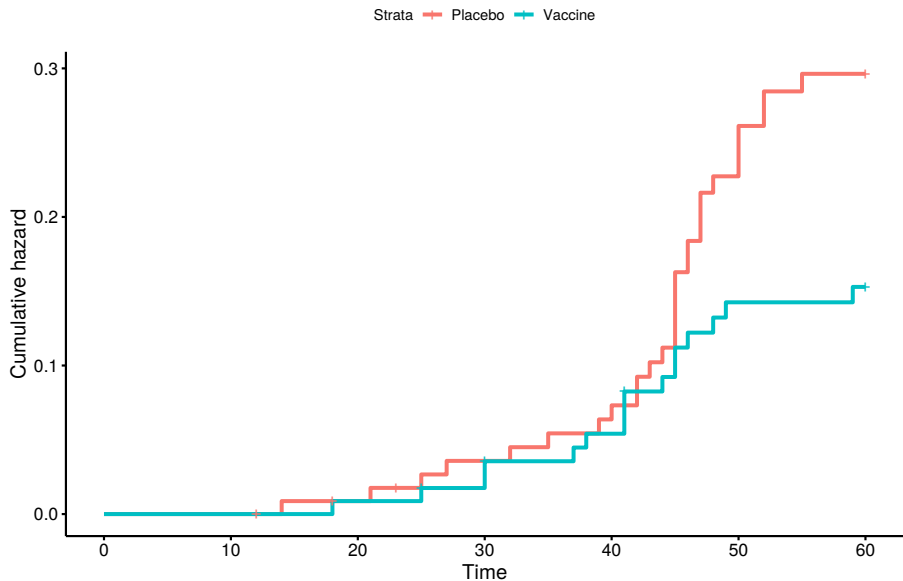
- például vegyük 1%-nak egy ember születésekor annak a valószínűségét, hogy a 80. évében hal meg
- ugyanennek a valószínűsége egy olyan embernél, aki már betöltötte a 75. évét, magasabb, mondjuk 5%

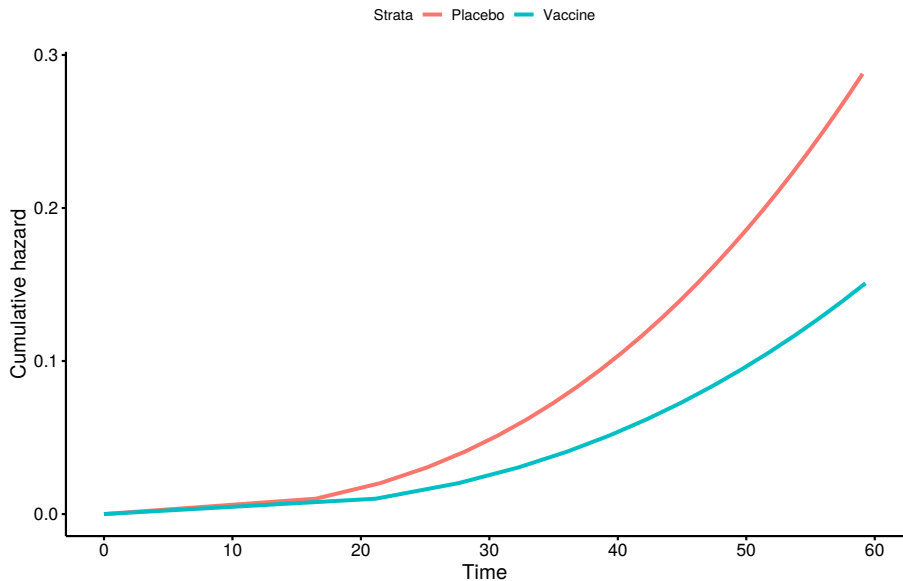
*hazard function



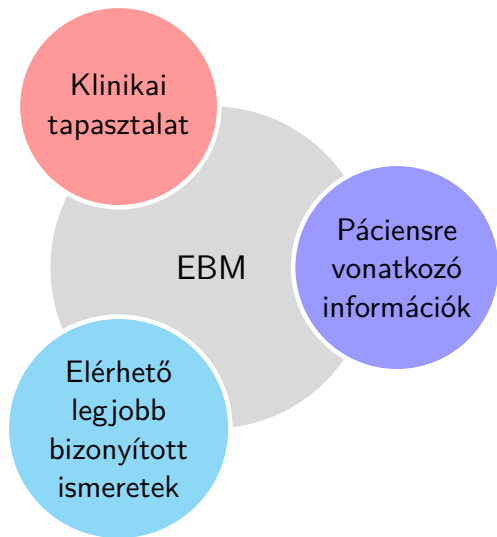
Mivel a hazard-függvény jelentős varianciát mutat időegységenként, nem ezt szokták ábrázolni az idő függvényében, hanem inkább a kumulatív hazardot



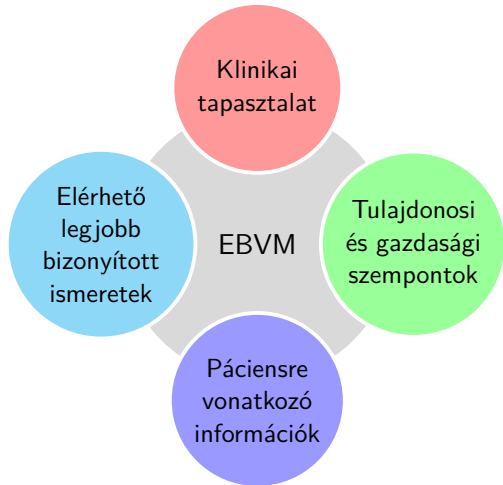




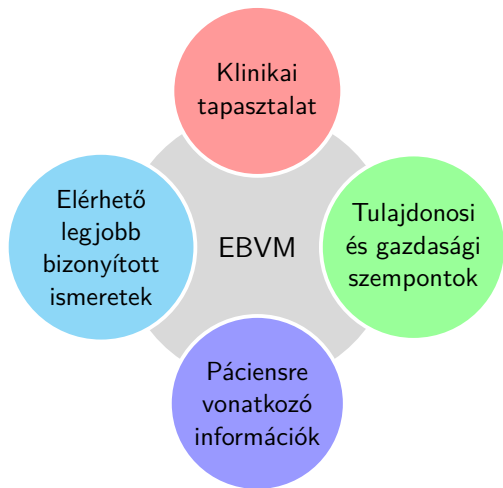
Bizonyítékokra alapozott orvoslás



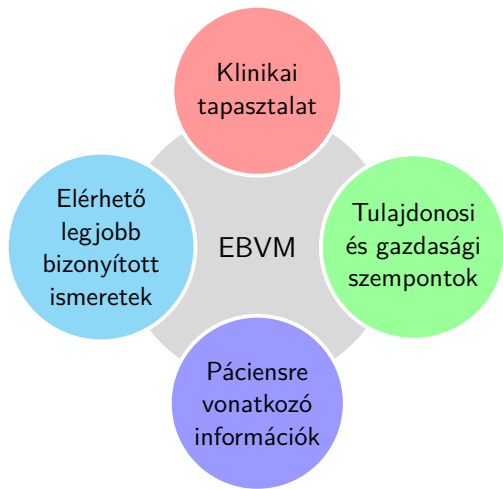
„A bizonyítékokra alapozott orvoslás (Evidence Based Medicine, EBM) a jelenleg legjobb bizonyítottaságú ismeretek lelkiismeretes, egyértelmű és megfontolt alkalmazása az egyes páciensekre vonatkozó egészségügyi döntések során. Az EBM gyakorlása során az orvos a saját klinikai tapasztalatát ötvözi az elérhető, tudományosan legmegalapozottabb ismeretekkel.”
(Sackett et al., 2000)



- bizonyítékokra alapozott állatorvoslás (Evidence Based Veterinary Medicine, EBVM) kiegészül a tulajdonosi/gazdasági szempontokkal is



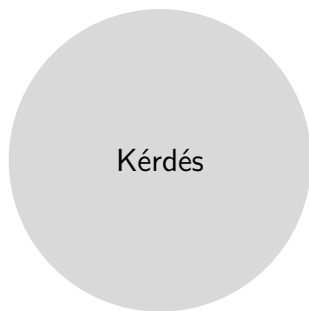
- az orvosi és állatorvosi irodalom folyamatosan gyarapszik
- az EBM és az EBVM között különbség, hogy kevesebb jól megalapozott ismeret érhető el utóbbihoz (Kastelic, 2006)



- a tulajdonosok szintén hozzáférnek az állatorvosi szakirodalom jelentős részéhez, anélkül, hogy klinikai tapasztalatuk lenne
- ez a klinikai tevékenység során több vitás helyzetet szül, amelyekben a tudományos megalapozottság és a klinikai tapasztalat segíthet a meggyőzésben

*<http://www.ebvmllearning.org/>

Az EBVM tulajdonképpen egy olyan ismeretfrissítési strukturált folyamat, amely szabályrendszerével segíti az állatorvost a legjobb döntések megalapozásában.



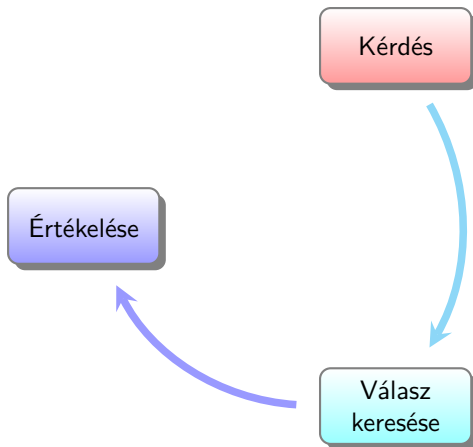
Első lépésként határozzuk meg a klinikai problémát, amit egy (remélhetőleg) megválaszolható kérdésként kell megfogalmaznunk.

*<http://www.ebvmlearning.org/>



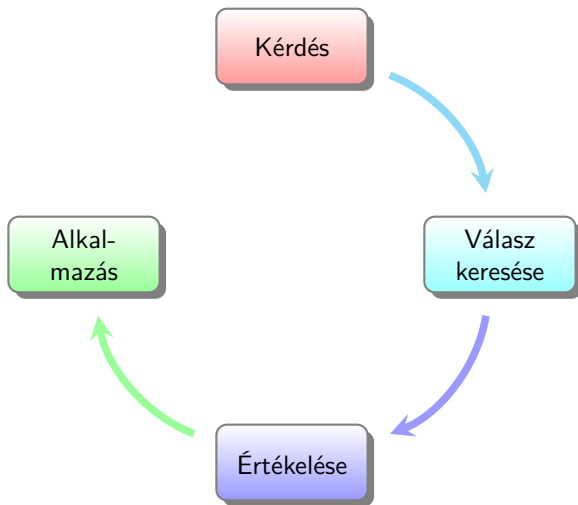
a kérdés megválaszolásához legmegalapozottab ismeretek
gyűjtése

*<http://www.ebvmllearning.org/>



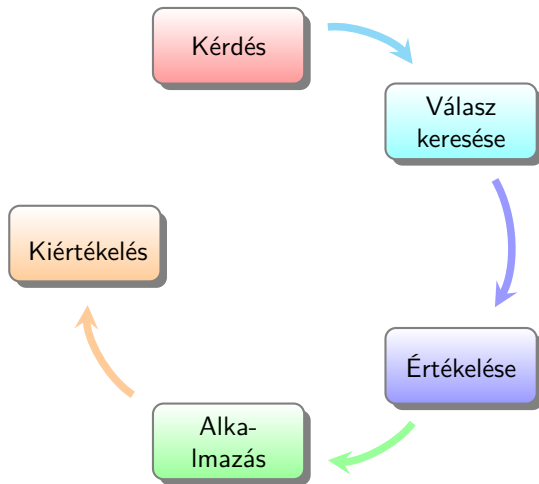
az összegyűjtött releváns információk minőségének értékelése

*<http://www.ebvmlearning.org/>



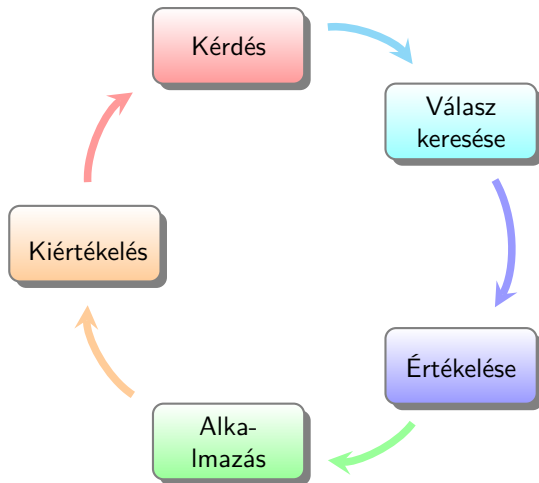
amennyiben lehetséges az új ismeretek alkalmazása a
klinikai gyakorlatban

*<http://www.ebvmlearning.org/>



az alkalmazás és a klinikai gyakorlatban észlelhető
változások értékelése

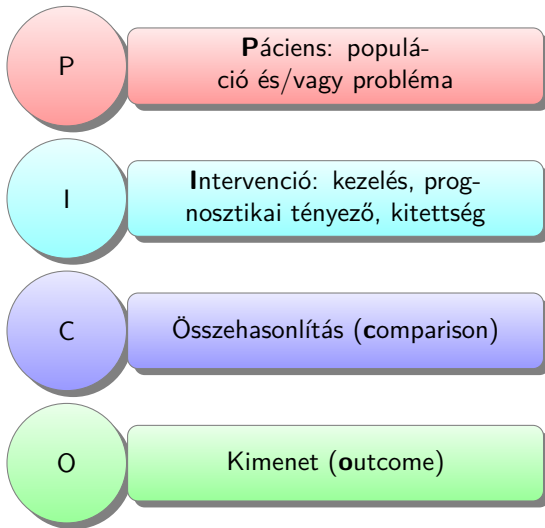
*<http://www.ebvmlearning.org/>



*<http://www.ebvmlearning.org/>

Az EBVM-ben a kérdés megfogalmazásához különböző információ-szerkesztési megközelítéseket használnak.

Az egyik ilyen a PICO, amelynek szabályait követve olyan kérdéssé formálhatjuk érdeklődésünk tárgyát, hogy arra a lehető leghatározottabban választ kaphassuk (<https://pico.vet/>).



A klinikai kérdések öt fő területre oszthatók

Kezelés Ezek a kérdések a kívánt eredmény elérése érdekében választott kezelésekre vonatkoznak. Ezek gyógyszerre, műtéti megoldásra, diétára, stb. vonatkozó választások. A kezelésre vonatkozó kérdések megválaszolására a legjobb források az **RCT**-k, ha elérhetők.

Mely diéta a legjobb krónikus veseelégtelenségben szenvedő macskák takarmányozására?

PICO: [**P:** krónikus veseelégtelenségben szenvedő macskáknál] a [**I:** „vesediétás” táp etetése] [**C:** összehasonlítva a nem „vesediétás” táppal való etetéssel] hatással van-e a [**O:** túlélési időre]?

*<http://www.ebvmlearning.org/>

A klinikai kérdések öt fő területre oszthatók

Prognózis & Incidencia A betegség előfordulásának valószínűségére és lefolyására vonatkozó kérdések. A **kohorsz** vizsgálatokból származó adatok segíthetnek leginkább a megválaszolásukban.

Daganatos simaszőrű retrieverek túlélését befolyásolja az ivar?

PICO: [Cutan lymphomás simaszőrű retriever között] különbözik-e [a kanoknak] [nőstényekhez] hasonlítva [az átlagos várható élettartama]?

*<http://www.ebvmlearning.org/>

A klinikai kérdések öt fő területre oszthatók

Kóroktan & kockázat Ezek a kérdések az egészséggel kapcsolatos állapot, betegség okára, a kialakulását befolyásoló tényezőkre vonatkoznak. Megválaszolásukra leginkább a **kohorsz,** **eset-kontroll**os vagy **keresztmetszeti** vizsgálatok szolgálnak információval.

Milyen kockázatai vannak görények altatásának?

PICO: [Görényekben] [az intravénás altatás] összehasonlítva [az altatógéppel történő altatással] [nagyobb elhullási kockázattal] jár?

*<http://www.ebvmlearning.org/>

A klinikai kérdések öt fő területre oszthatók

Diagnózis Ezek a kérdések arra vonatkoznak, hogy mely tünetek, információk alapján tudunk dönteni az állatok egészségi állapotáról. Megválaszolásukra leginkább a **diagnosztikai (teszt) értékelési** vizsgálatok alkalmasak.

Melyik diagnosztikai teszt a legmegbízhatóbb tehenek májmételykórjának diagnózisában?

PICO: [Tejelő szarvasmarhák között] [a tejmintából végzett ELISA] vagy [a szérumból végzett ELISA] rendelkezik [jobb szenzitivitás és specificitás értékekkel a májmételykór diagnosztikájában]?

*<http://www.ebvmllearning.org/>

A klinikai kérdések öt fő területre oszthatók

Prevalencia Az egy adott időpontban a populációban jelenlévő betegek gyakoriságára vonatkozó kérdések leginkább **keresztmetszeti** vizsgálatokkal válaszolhatók meg.

Mekkora a szívbetegségek prevalenciája a Welsh mountain póni "A" változatában?

PICO: [A lovakon belül] [a Welsh mountain póni "A" változatában] összehasonlítva [egyéb fajtákkal] nagyobb [a szívbetegségek prevalenciája]?

*<http://www.ebvmllearning.org/>

Hol találunk bizonyítékokat?

Ideális helyzetben a klinikai döntéseink során a legfrissebb releváns tudományos eredményekre támaszkodhatunk. De hol keressük ezeket az állatorvosi evidenciákat?

Sajnos, nincsen egy olyan hely, ahol minden kérdésünkre választ kapunk, így különböző eszközöket, adatbázisokat kell használnunk.

- keressünk szintetizáló forrásokat (irodalmi áttekintések)
- keressünk a szakirodalmi adatbázisokban
- a releváns közlemények irodalomjegyzékét tanulmányozzuk
- olvassuk el teljes egészében a kulcsfontosságú közleményeket
- konzultáljunk kutatókkal és szakértőkkel
- használjunk még “nem közölt” adatokat

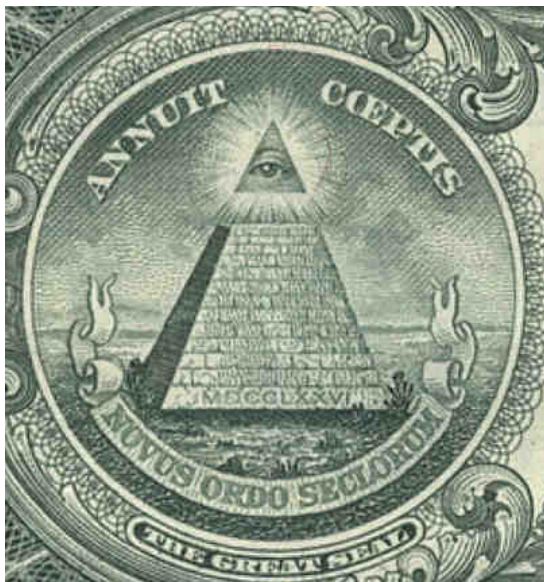
A kereséseinket átlátható módon dokumentáljuk: PRISMA

<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/>

*<http://www.ebvmlearning.org/>

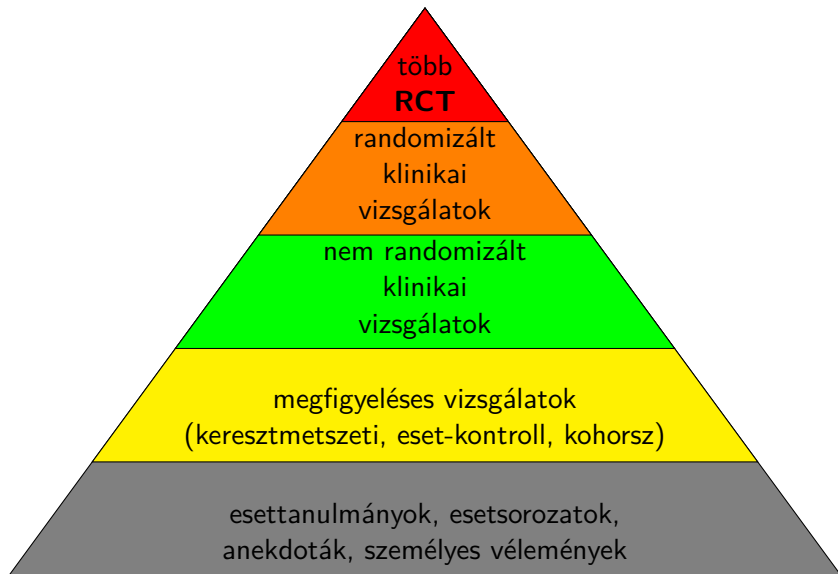
- A kérdés megválaszolására megfelelő vizsgálati elrendezést használtak?
- A közlemény minősége elég jó ahhoz, hogy a kérdésem megválaszolását segítse?
- A közleményben a PICO P-je megfeleltethető az én kérdésem P-jének?
- *Nem minden igaz, amit leírnak!* Hihetők az eredmények?
- *A tudományos szakirodalom megkerülhetetlen, de az eredményei nem minden esetben érvényesek a gyakorlatban.*
- **A közleményben az evidencia milyen szintű megalapozottsággal rendelkezik?**

*<http://www.ebvmlearning.org/>





Az evidenciák hierarchiája



Hierarchiaszint: anekdota

- az akut hasmenés esetenként magától gyógyuló gyakori kórkép, amivel állatorvoshoz fordulnak, azonban az általánosan alkalmazott kezelésekre vonatkozóan kevés hatékonysági ismeretünk van
- kettő anekdotikusan javasolt kezelés: probiotikum és a metronidazol
- 60 egyéb konkurens betegségtől mentes kutyát véletlenszerűen három kezelési csoportba soroltak (placebo, probiotikum, metronidazol)
- az akut hasmenés tüneteit mutató kutyákat kezelték
- a bélsár elfogadható állaga jelentette a gyógyulást, ennek bekövetkezte a probiotikummal kezelték között 3.5 ± 2.2 nap, a metronidazollal kezeltéknél 4.6 ± 2.4 nap, míg a placebo csoportban 4.8 ± 2.9 nap volt
- $p = 0.17$

*Shmalberg et al. (2019)

Hierarchiaszint: nem véletlen besorolású vizsgálatok

- a valódi randomizáció során az egyedek véletlenszerűen sorolódnak az egyik vagy másik kezelési ágba, így az önkényes besorolás okozta torzítás elkerülhető
- az önkényes besorolás eredményeként azonban elkerülhető zavaró tényezők (ún. confounder) jelennek meg a vizsgálatban, pl.
 - eltérő eseteket válogatnak be a kezelésekhöz
 - a hét különböző napjain különböző kezeléseket alkalmaznak
- a valódi randomizáció kivitelezése egyáltalán nem bonyolult, elhanyagolása csak lustaságból vagy tudatlanságból származhat

*<http://www.ebvmlearning.org/>

SIGN-féle evidenciaosztályozás

- 1++ RCT-k magas szintű metaanalízise, szisztematikus áttekintése, vagy kis torzítási kockázatú RCT-k
- 1+ jól kivitelezett metaanalízisek, szisztematikus áttekintések, vagy kis torzítási kockázatú RCT-k
- 1- metaanalízisek, szisztematikus áttekintések, vagy nagyobb torzítási kockázatú RCT-k
- 2++ Magas szintű szisztematikus áttekintés eset-kontrollos vagy kohorsz vizsgálatokból. Magas minőségű eset-kontrollos vagy kohorsz vizsgálatok, amelyekben nagyon alacsony a torzítási kockázat, illetve nagy a valószínűsége annak, a kapcsolat ok-okozati
- 2+ Jól kivitelezett eset-kontrollos vagy kohorsz vizsgálatok, amelyekben alacsony a torzítási kockázat, illetve mérsékelt a valószínűsége annak, a kapcsolat ok-okozati
- 2- eset-kontrollos vagy kohorsz vizsgálatok, amelyekben nagy a torzítási kockázat és jelentős esélye van annak, hogy a kapcsolat nem ok-okozati
- 3 nem analitikus vizsgálatok: esettanulmányok, esetsorozatok
- 4 szakértői vélemény

*SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Az evidenciák gyakorlati alkalmazása

- Mennyire releváns az evidencia?
- Jó másokkal is megosztani az evidenciát és véleményeztetni
- Előkészületek a gyakorlat megváltoztatására:
 - Kinek?
 - Mikor?
 - Mit?
 - Hogyan?
- Ha még továbbra is bizonytalanok vagyunk abban, hogy a mi kérdésünknek, helyzetünknek megfelelő választ kaptunk-e, akkor érdemes „kipróbálni” egy pilot keretében.

*<http://www.ebvmlearning.org/>

Az egyetlen lehetőség arra vonatkozóan, hogy az evidencia alkalmazása jelent-e javulást a betegellátásban, az ha valahogy mérjük az alkalmazása során a hatását.

Az eredményességét értékelendő, a kérdések sorozatát érdemes őszintén megválaszolni, pl:

- A megoldandó problémákat megfelelően azonosítom és fontosságuk szerint kezelem?
- Megfelelő és teljes vizsgálatot végzek minden egyes állatnál, abból a szempontból, hogy az alternatív diagnózisoknak is esélyt adjak?
- Megfelelő ismeretekkel rendelkezem a betegségek kialakulásával, a vizsgált klinikai tünetek szenzitivitásával és specificitásával, illetve a különböző klinikai tünetek együttes előfordulásának gyakoriságával kapcsolatban?
- Gyűjtök ismereteket, amikor tudom, hogy nem vagyok birtokukban?
- Értékelem az információkat tudományos érvényességük szempontjából?
- **Értem a fogalmakat** (pl. Se, Sp), amelyek a mindennapi gyakorlatban szükségesek az információk értelmezéshez?
- Megfontolom, hogy a hozzám eljutott információk tudományosan igazoltak-e és észszerű-e az alkalmazásuk?
- Elmagyarázom a tulajdonosnak a különböző megközelítések előnyeit és hátrányait annak érdekében, hogy érthetővé váljon számára az alkalmazhatósága?

*<http://www.ebvmllearning.org/>

Narratív irodalmi áttekintések:

- Hajlamosak vagyunk arra, hogy a témában fellelhető összes ismeretnek csak egy részét vonjuk be a szintézisbe.
- Ezáltal előállhat egy beválogatási torzulás.

Szisztematikus irodalmi áttekintések:

- Standardizált és szigorú módszertant alkalmazva végzünk tudományos irodalmi áttekintést, minimalizálva a torzulás lehetőségét.
- Átfogó irodalmi kutatást végzünk abból a célból, hogy azonosítsuk, értékeljük és szintetizáljuk az adott témában releváns tanulmányokat.
- Formalizálva és teljesen nyilvánosan mutatjuk be, hogy mely forrásokat használtuk fel, azokat milyen keresési stratégiával gyűjtöttük. Ez lehetővé teszi a szakértői véleményezést és a megismételhetőséget.
- Evidenciák szintézise:

metaszintézis: a kvalitív adatok szisztematikus összegzése

metaanalízis: egységes metodikával végzett kvantitatív elemzés

*<http://www.ebvmlearning.org/>

„Technikák gyűjteménye, amelyekkel két vagy több független vizsgálat eredményeit statisztikailag kombináljuk, abból a célból, hogy a kérdésünkre átfogóbb választ kapjunk.”

- **Fix-hatás (FE)** modell:

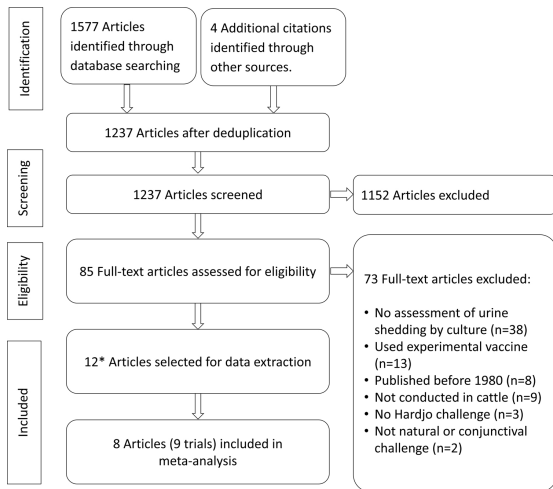
- azt feltételezzük, hogy minden egyes vizsgálat egy nem ismert általános hatást becsül
- a kutatási kérdés, hogy a kezelésnek van-e egy átlagos hatása, a szintézisbe bevont vizsgálatokban
- nem célja, hogy általánosítsa az eredményeket más vizsgálatokra

- **Random-hatás (RE)** modell:

- azt feltételezzük, hogy minden egyes vizsgálat a saját ismeretlen hatását becsli
- megengedi a vizsgálatokon belüli és vizsgálatok közötti heterogenitást
- eredménye kiterjeszthető a jövőre vonatkozóan is

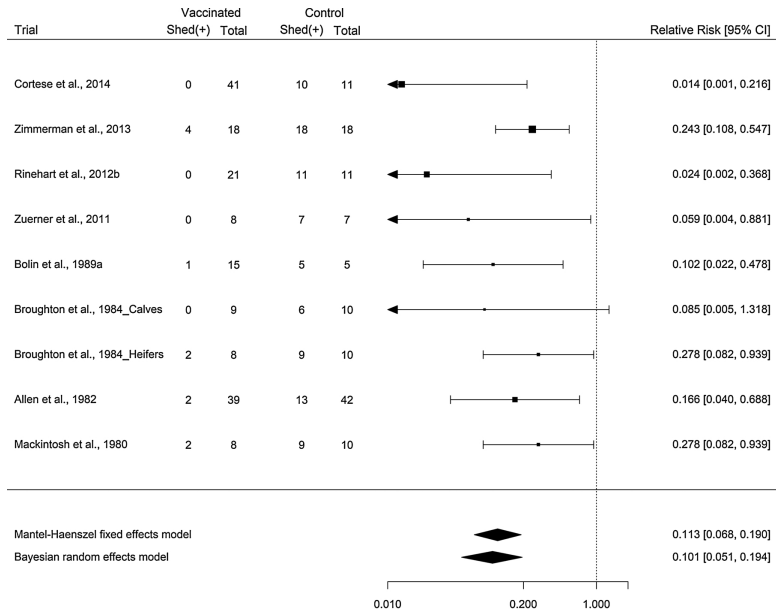
*Hothorn and Everitt (2014)

- a leptospirozis zoonózis, aminek a dolgozók kitéttek a haszonállattartásban, megelőzhető vakcinázással
- számos vizsgálatot végeztek a vakcina hatékonyságára vonatkozóan, de ezek együttesen még nem voltak értékelve
- szisztematikus áttekintést és metaanalízist végeztek vakcináknak szarvamarhák *Leptospira serovar Hardjo (Hardjo)* vizelettel való ürítésére gyakorolt hatásának értékelése céljából

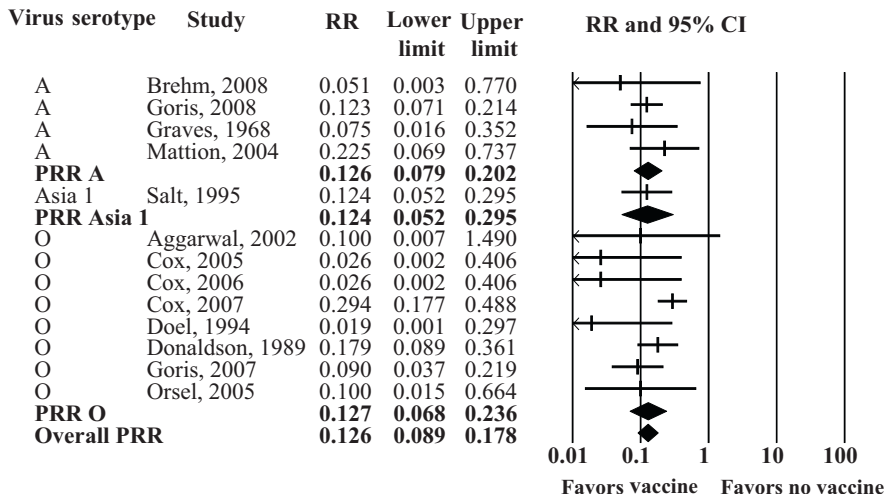


PRISMA Flow Diagram

*Sanhueza et al. (2018)

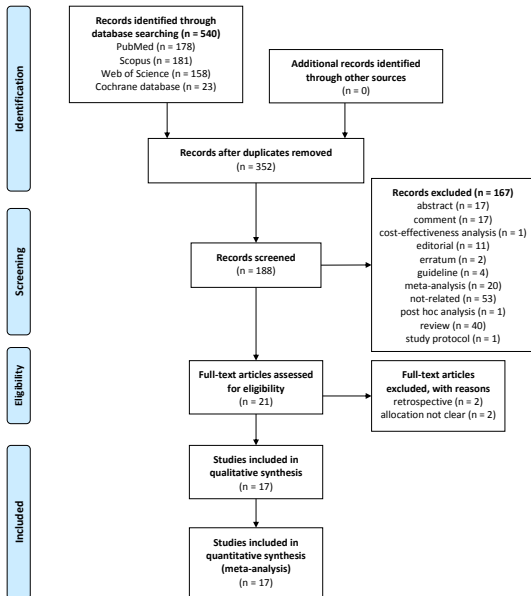


*Sanhueza et al. (2018)



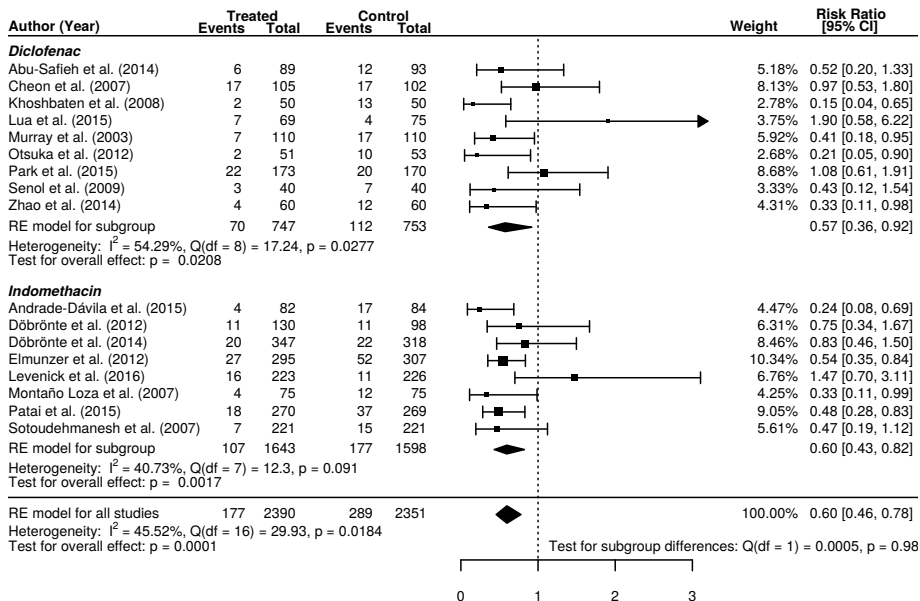
ragadós száj- és körömfájás: különböző vizsgálatok egyedi és összesített preventív hatása relatív kockázattal kifejezve

*Halasa et al. (2011)



- az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiában (ERCP) a **post-ERCP pancreatitis (PEP)** megelőzése
- a nem-szteroid gyulladáscsökkentők PEP-megelőzésben hatása ismert
- a PEP-megelőzésben a diclofenac és az indomethacin a két legtöbbet tanulmányozott hatóanyag
- vizsgálatunk célja az volt, hogy az összes megjelent prospektív vizsgálat adatait egységes módon kezelve a hatóanyagok preventív hatását együttesen értékelhessük

*Patai et al. (2017)



*Patai et al. (2017)

- Cochrane Library [↗](#)
 - Joanna Briggs Institute [↗](#)
 - Campbell Collaboration [↗](#)
 - Centre for Evidence-Based Medicine [↗](#)
 - NHS Centre for Reviews and Dissemination [↗](#)
 - Bandolier [↗](#)
 - PubMed Clinical Queries: Find Systematic Reviews [↗](#)
-
- RCVS Knowledge [↗](#)
 - The Centre for Evidence-based Veterinary Medicine at the University of Nottingham [↗](#)
 - Veterinary Evidence [↗](#)

- Dubecz, A., N. Solymosi, M. Schweigert, R. J. Stadlhuber, J. H. Peters, D. Oefner, and H. J. Stein (2013). Time-Trends and Disparities in Lymphadenectomy for Gastrointestinal Cancer in the United States: A Population-Based Analysis of 342,792 Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 17(4), 611–619.
- Gelman, A., J. Hill, and A. Vehtari (2020). *Regression and Other Stories*. Analytical Methods for Social Research. Cambridge University Press.
- Halasa, T., A. Boklund, S. Cox, and C. Enøe (2011). Meta-analysis on the efficacy of foot-and-mouth disease emergency vaccination. *Preventive veterinary medicine* 98(1), 1–9.
- Hothorn, T. and B. S. Everitt (2014). *A handbook of statistical analyses using R*. Chapman and Hall/CRC.
- Kastelic, J. (2006). Critical evaluation of scientific articles and other sources of information: an introduction to evidence-based veterinary medicine. *Theriogenology* 66(3), 534–542.
- Lakos, A., Z. Igari, and N. Solymosi (2012). Recent lesson from a clinical and seroepidemiological survey: low positive predictive value of borrelia burgdorferi antibody testing in a high risk population. *Advances in medical sciences* 57(2), 356–363.
- Lakos, A. and N. Solymosi (2010). Maternal lyme borreliosis and pregnancy outcome. *International Journal of Infectious Diseases* 14(6), e494–e498.
- Noordhuizen, J. P. T. M., K. Frankena, M. Thrusfield, and E. A. M. Graat (2001). *Application of Quantitative Methods in Veterinary Epidemiology*. Wageningen, The Netherlands: Wageningen Pers.
- Patai, Á., N. Solymosi, L. Mohácsi, and Á. V. Patai (2017). Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy* 85(6), 1144–1156.
- Sackett, D. L., W. S. Strauss, Sharon E Richardson, W. Rosenberg, and R. B. Haynes (2000). *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. Churchill Livingstone.
- Sanhueza, J., P. Wilson, J. Benschop, J. Collins-Emerson, and C. Heuer (2018). Meta-analysis of the efficacy of leptospira serovar hardjo vaccines to prevent urinary shedding in cattle. *Preventive veterinary medicine* 153, 71–76.
- Shmalberg, J., C. Montalbano, G. Morelli, and G. J. Buckley (2019). A randomized double blinded placebo-controlled clinical trial of a probiotic or metronidazole for acute canine diarrhea. *Frontiers in Veterinary Science* 6, 163.
- Thrusfield, M., R. Christley, H. Brown, P. J. Diggle, N. French, K. Howe, L. Kelly, A. O'Connor, J. Sargeant, and H. Wood (2018). *Veterinary Epidemiology* (4th ed.). Oxford, UK: Wiley.