



Voor- en nadelen van een Bayesiaanse meta-analyse vergeleken met een klassieke frequentistische meta-analyse

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Systematische reviews en meta-analyses hebben tot doel de bestaande evidentie samen te vatten en de effectiviteit van een interventie in één cijfer (met een betrouwbaarheidsinterval) weer te geven (1). Bij deze klassieke frequentistische benadering rijzen er echter statistische problemen wanneer het aantal geïncludeerde studies klein is, de studies een klein aantal deelnemers hebben en/of een hoge statistische heterogeniteit vertonen. Veelal gaat het dan om een powerprobleem met brede betrouwbaarheidsintervallen als gevolg en het risico dat de gevonden uitkomst (sterk) afwijkt van de werkelijk te verwachten uitkomst.

Dit is dikwijls het geval in het domein van psychologische studies zoals de in Minerva recent besproken studie over het effect van mindfulnessinterventies bij personen die leven met en na kanker (2,3). In deze studie was er vooral een probleem van heterogeniteit, niet alleen te wijten aan toeval inherent aan verschillen in steekproeftrekkingen, maar ook aan klinische heterogeniteit. De frequentistische benadering beschouwt heterogeniteit enkel als toeval en kan moeilijk omgaan met klinische heterogeniteit. Sterk verschillende studies kunnen een grote invloed hebben en het eindresultaat instabiel maken. Een Bayesiaanse benadering kan hier echter een uitkomst bieden.

De klassieke statistische meta-analyse is gebaseerd op het al dan niet verwerpen van een nulhypothese, waarbij een p-waarde de kans van een onterechte verwerping van de nulhypothese weergeeft. De uitspraak die je vervolgens over het resultaat kan doen, is een ja/nee van een nul- of alternatieve hypothese aanvaarden: er is een effect of er is geen effect. Dit is een frequentistische analysemethode, die in feite op basis van verschillende steekproeven een uitspraak doet over een grotere populatie en waarbij onzekerheid uitsluitend wordt toegeschreven aan de toevallige steekproefverschillen. Door meer studies uit te voeren en samen te nemen verkleint de kans op een type-I-fout (het ten onrechte verwerpen van de nulhypothese). Om grote verschillen tussen de steekproeven op te vangen wordt er gebruikgemaakt van een random effects model in een **regressieanalyse**.

De Bayesiaanse benadering kennen we vooral van het theorema van Bayes uit het diagnostisch klinisch redeneren, waarbij de waarschijnlijkheid van een bepaalde diagnose (a posteriori kans) aangepast wordt op basis van een gekende voorafkans (a priori kans) en een nieuw argument. Naar analogie hiermee doet een Bayesiaanse meta-analyse een uitspraak over de waarschijnlijkheid van een effect op basis van een voorafkans en de gegevens uit een nieuwe studie. Met andere woorden, deze methode maakt dus gebruik van een prior kans en de actuele data om te komen tot een posterior kans. De uiteindelijke uitspraak is gradueel: van weinig kans tot veel kans en kan reeds op basis van één steekproef gebeuren. De prior kans moet wel vooraf gedefinieerd worden en moet weergeven wat er op voorhand al bekend is over een mogelijk effect. Het is duidelijk dat deze prior kans zorgvuldig en verantwoord gedefinieerd moet worden, wat niet altijd mogelijk is. We onderscheiden drie soorten prior kansen: niet-informatief, informatief en zwak informatief.

- Een niet-informatieve prior kans beschouwt elke mogelijke uitkomst als evenwaardig (elke mogelijke uitkomst heeft evenveel kans) en ook de variantie wordt meestal ruim ingeschat.
- Een informatieve prior kans is gebaseerd op eerder (observationeel) onderzoek, een gelijkaardig onderzoek in andere populaties of expert opinie. Ze legt een specifieke uitkomst op, meestal met kleine variantie. De nieuwe data worden hiermee vergeleken en de studies met sterk afwijkende uitkomsten zullen hierdoor een kleiner gewicht in de meta-analyse krijgen.
- Een zwak informatieve prior kans combineert de voorgaande benaderingen. Er wordt dan een ‘voorzichtige’ keuze gemaakt voor de uitkomst, zoals ‘geen effect’, maar er wordt ook een kleinere variantie gedefinieerd.

Studies met sterk afwijkende uitkomsten zullen dan posterior sterk gepenaliseerd worden (minder gewicht krijgen). Deze methode geniet veelal de voorkeur.

Een Bayesiaanse meta-analyse voert ook een meta-regressieanalyse uit waarbij er gekozen wordt voor een fixed of random effects model (meestal random). Bovendien kunnen bekende covariabelen in rekening worden gebracht zoals in een klassiek regressiemodel.

In de studie van Badaghi et al. werd een Bayesiaanse model-gemiddelde meta-analyse uitgevoerd, waarbij men een gemiddelde van 4 modellen (2 fixed en 2 random) berekende. Let op, dit is al een speciale vorm van Bayesiaanse meta-analyse.

De prior kans wordt voor alle parameters gedefinieerd in de meta-regressie zoals: de uitkomst (intercept), een parameter die de variantie (en dus de heterogeniteit) van de verschillende studies weergeeft (tau) en de verschillende covariabelen (4).

In de studie van Badaghi et al. werd geopteerd voor een bekende informatieve prior van geen effect voor de uitkomst en een bekende prior voor de heterogeniteit gebaseerd op 705 meta-analyses van allerlei psychologische interventies.

Rond de effectgrootte en de variantie wordt een betrouwbaarheidsinterval berekend. De betekenis en dus ook de interpretatie van een betrouwbaarheidsinterval verschilt echter tussen de Bayesiaanse en de frequentistische benadering. Een 95% betrouwbaarheidsinterval wil voor een Bayesiaanse benadering zeggen dat het werkelijke effect met 95% kans binnen de aangegeven grenzen ligt. Voor een frequentistische benadering wil dit zeggen dat voor nieuwe studies (= nieuwe steekproeven) het nieuw gevonden effect voor 95% binnen de aangegeven grenzen zal liggen. Dat impliceert in feite dat een frequentistische benadering geen uitspraak kan doen over het werkelijke effect! (4). De Bayesiaanse analysemethode geeft bovendien geen p-waarden en is niet onderhevig aan type-I-fouten bij analyses van multiple uitkomsten op één steekproef (waarvoor men klassiek de Bonferroni-correctie toepast met verkleining van de p-waarden).

In de studie van Badaghi et al. wordt de betrouwbaarheid van het gevonden effect op een alternatieve manier uitgedrukt: zij maken gebruik van de Bayes Factor (BF), die de nakans van de alternatieve hypothese (H1) weergeeft ten opzichte van de nulhypothese (H0). Waarden <1 wijzen op evidentie dat de nulhypothese juist is. Waarden >1 geven evidentie ten voordele van de alternatieve hypothese: zwak (BF=1-3), gemiddeld (3-10), sterk (10-30), heel sterk (30-100), duidelijk bewezen (>100).

Heterogeniteit wordt weergegeven door de tau-parameter, hoewel ook een I^2 berekend kan worden, weliswaar met een andere betekenis dan bij een frequentistische benadering. Tau τ waarden van 0,1 tot 0,5 worden beschouwd als 'redelijke heterogeniteit', waarden van 0,5 tot 1,0 als 'redelijk hoge heterogeniteit', en waarden boven de 1,0 als 'redelijk extreme heterogeniteit' (4).

Het cruciale punt om valide uitkomsten te bekomen in een Bayesiaanse meta-analyse is de keuze van de prior kans. Goed gekozen geeft het zeer betrouwbare uitkomsten. Om de betrouwbaarheid van de keuzes te toetsen worden veelal sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, waarbij verschillende prior kansen met elkaar vergeleken worden (4).

In de studie van Badaghi et al. werden echter geen sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, maar koos men alleen voor robuuste prior kansen.

Besluit

Een Bayesiaanse meta-analyse biedt veel voordelen ten opzichte van een frequentistische klassieke meta-analyse. Vooral bij een klein aantal studies met een hoge statistische heterogeniteit biedt de Bayesiaanse benadering betrouwbaardere resultaten. De interpretatie van de uitkomsten en betrouwbaarheidsintervallen is gebaseerd op een waarschijnlijkheid of posterior kans. Het meest cruciale is de bepaling van een prior kans en variantie. Wanneer slecht gekozen kan dat leiden tot vertekening.

Referenties

1. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Systematische reviews en meta-analyses: een inleiding. *Minerva* 2007;6(2):18.
2. Badaghi N, Buskbjerg C, Kwakkenbos L et al. Positive health outcomes of mindfulness-based interventions for cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2024;114:102505. DOI: 10.1016/j.cpr.2024.102505
3. Stas P. Nut van mindfulness-interventies bij personen die leven met en na kanker. *Minerva* 2025;24(8):169-73.
4. Reis DJ, Kaizer AM, Kinney AR, et al. A practical guide to random-effects Bayesian meta-analyses with application to the psychological trauma and suicide literature. *Psychol Trauma* 2023;15:121-30. DOI: 10.1037/tra0001316