Arten fehlender Werte - Konsequenzen und Möglichkeiten der Behandlung

O. Schoffer, mit Beispielen von C. Schneider

Vorbereitung zur 9. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz (2022)
Workshop 2 - Auswertung und Methodik (22.04.2021)

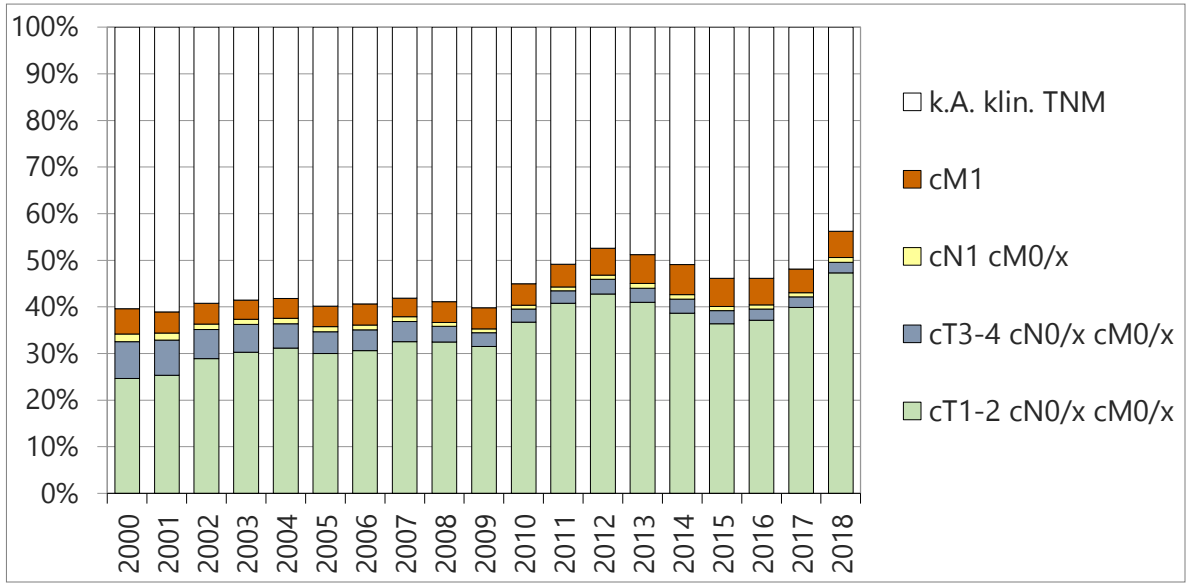
ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

Gliederung

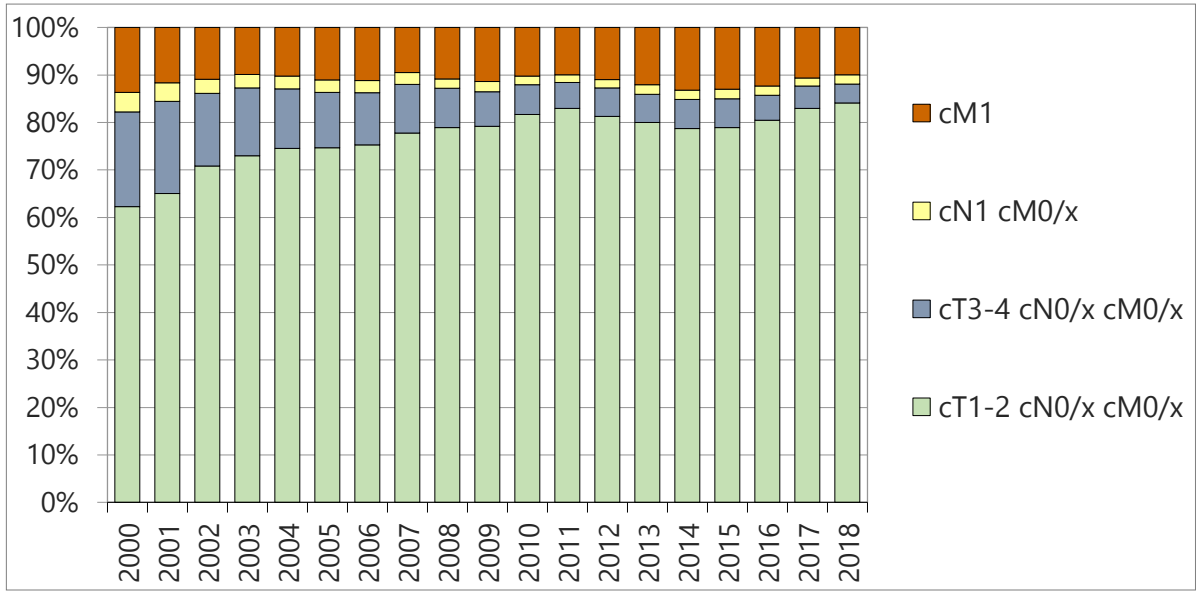
- Beispiele
- Warum sind fehlende Werte überhaupt ein Problem?
- Wie kann man mit fehlenden Werten umgehen?
- Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?
- Wie erkenne ich, in welcher Situation ich bin?
- *Gegebenenfalls Exkurs: (multiple) Imputation*

Beispiele: Einteilung der Prostatakarzinome auf Basis der klinischen T-, N-, M-Kategorie

Diagnosejahre 2000-2018



Einteilung der Prostatakarzinome auf Basis des klin. TNM, nach Diagnosejahr, n=368.269

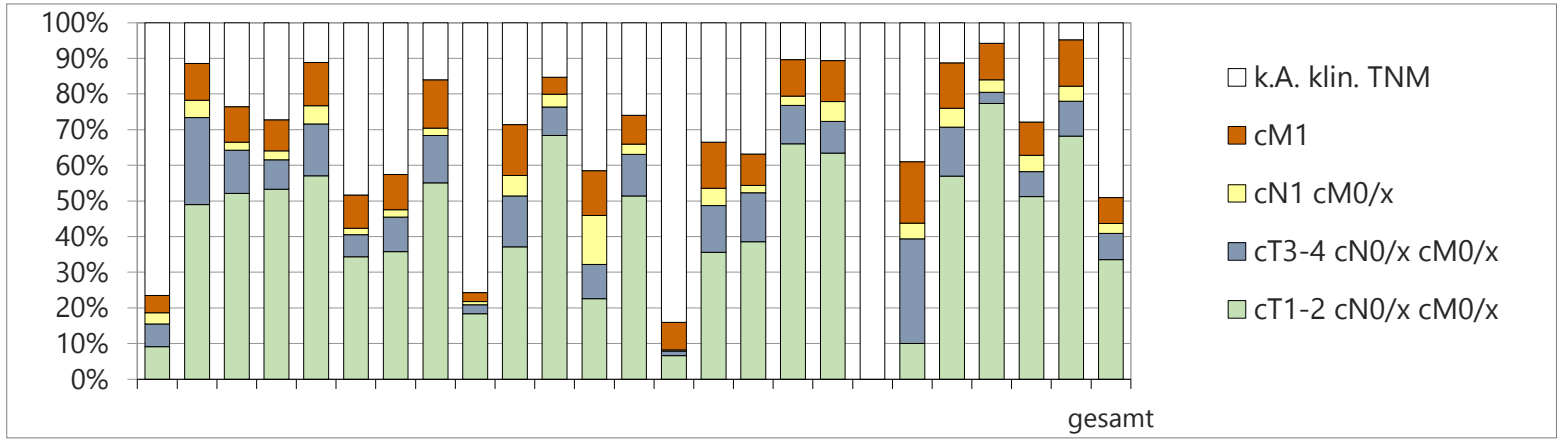


Einteilung der Prostatakarzinome auf Basis des klin. TNM, nach Diagnosejahr, ohne fehlende Angabe, n=167.296

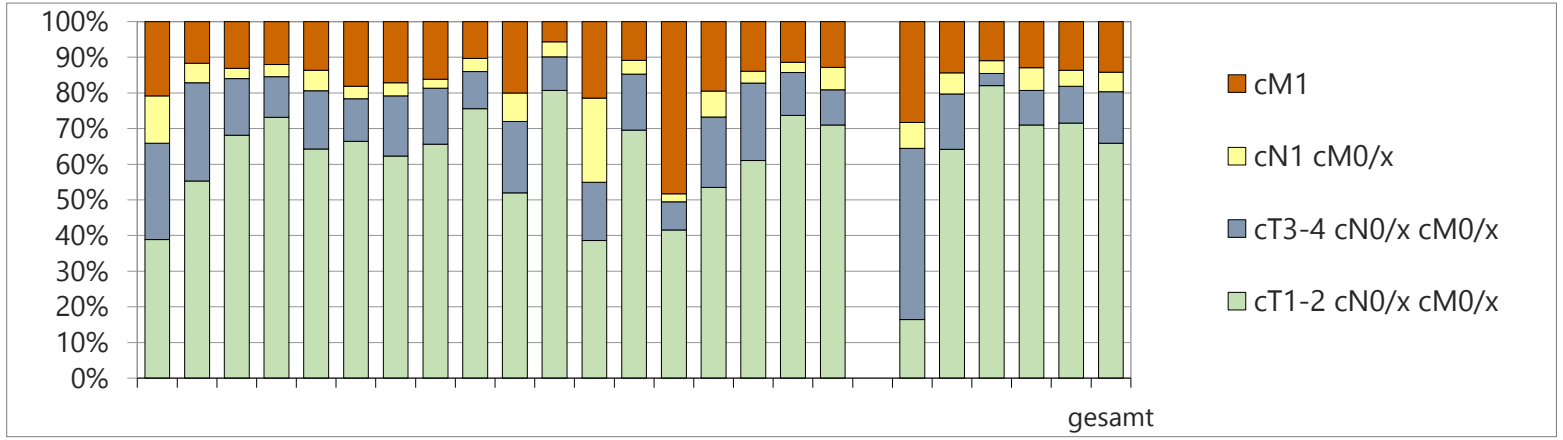
➡ fehlende Angabe, n=200.973 (54,6 %)

Beispiele: Einteilung der Prostatakarzinome auf Basis der klinischen T-, N-, M-Kategorie

Diagnosejahre 2010-2018 - nach Registern (Reihenfolge zufällig und auf den Folien unterschiedlich)



Einteilung der Prostatakarzinome auf Basis klin. TNM, n=207.322

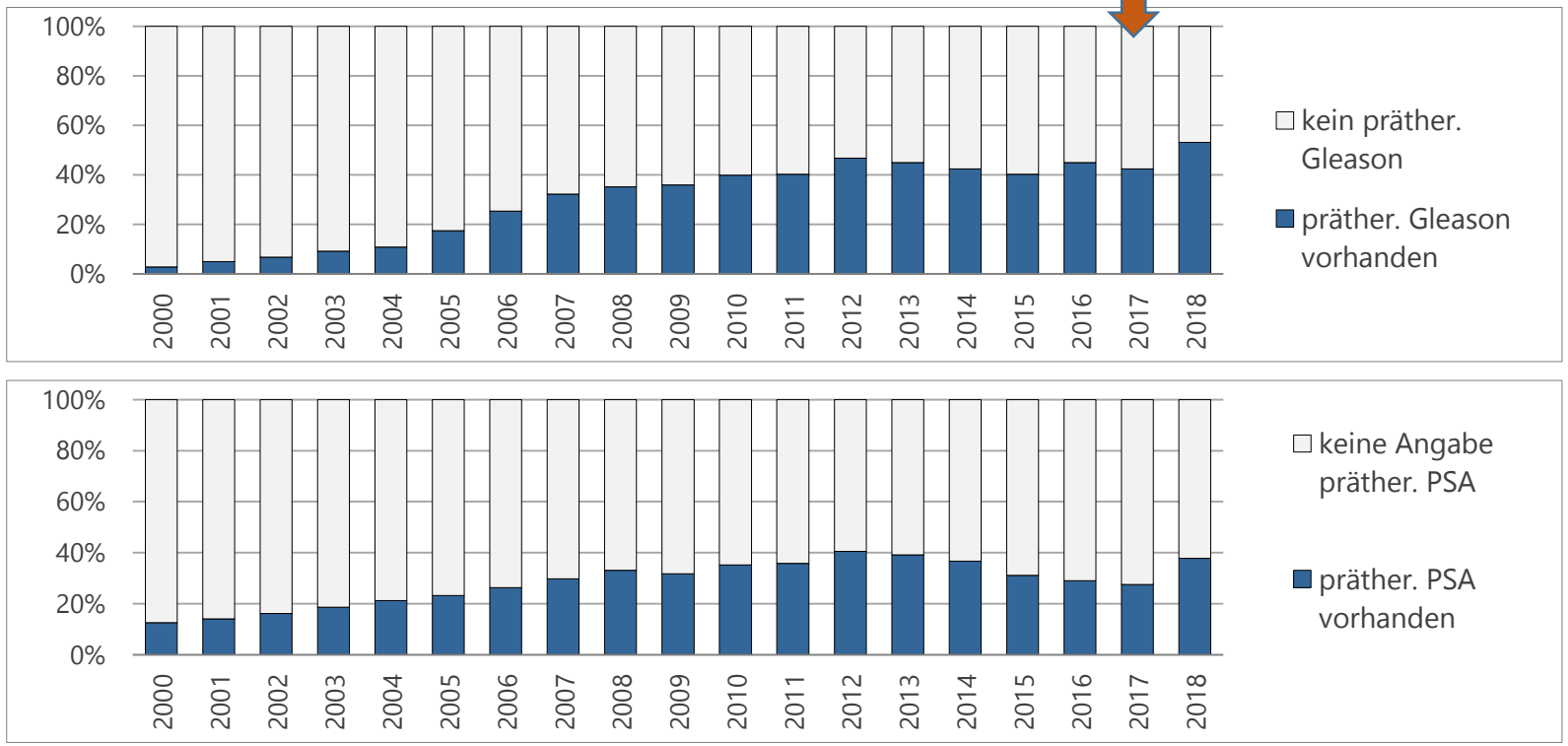


Einteilung der Prostatakarzinome auf Basis klin. TNM, ohne fehlende Angabe, n=105.616

Beispiele: Prostatakarzinom - wichtige Angaben: Gleason und PSA-Wert

Diagnosejahre 2000-2018

Modul Prostatakarzinom 08/2017

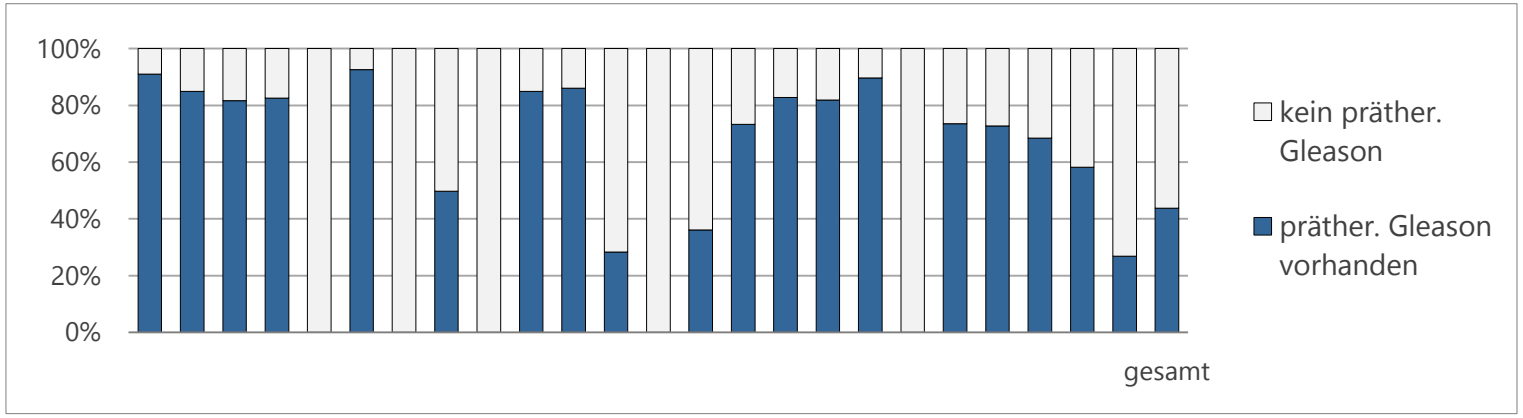


Prostatakarzinome,
Angabe eines prätherapeutischen Gleason, nach Diagnosejahr,
n=368.269

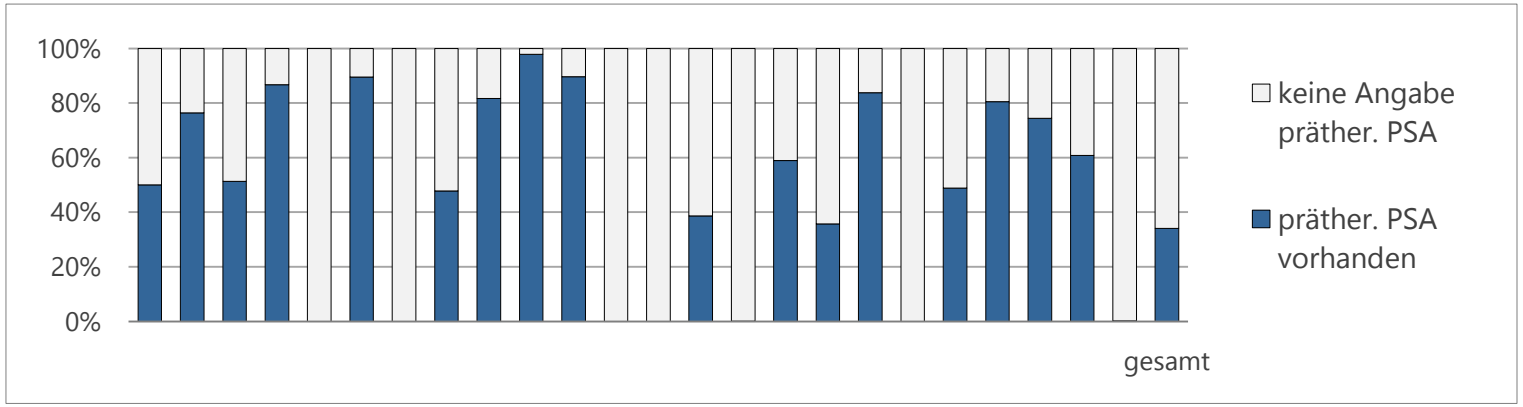
Prostatakarzinome,
Angabe eines prätherapeutischen PSA-Wertes, nach Diagnosejahr,
n=368.269

Beispiele: Prostatakarzinom - wichtige Angaben: Gleason und PSA-Wert

Diagnosejahre 2010-2018 - nach Registern (Reihenfolge zufällig und auf den Folien unterschiedlich)



Prostatakarzinome, Angabe eines prätherapeutischen Gleason, n=207.322



Prostatakarzinome, Angabe eines prätherapeutischen PSA-Wertes, n=207.322

Beispiele: Problem der Fallreduzierung durch fehlende Angaben

- lokal begrenztes PCa: cT1-2 cN0/x cM0/x
- lokal fortgeschrittenes PCa: cT3-4 cN0/x cM0/x
- regionär metastasiertes PCa: cN1 cM0/x
- metastasiertes PCA: cM1

→ Risikoeinteilung nach D'Amico auf Basis TNM, PSA, Gleason

↓

niedriges/mittleres/hohes Risiko

↓

unterschiedliche Therapieempfehlungen

Diagnosejahre 2010-2018:

207.322 Prostatakarzinome

→ **Fehlendes klin. TNM: 105.568 (50,9%)**

101.754 Prostatakarzinome

↓

82.774 (81,3%) lokal begrenzte Prostatakarzinome

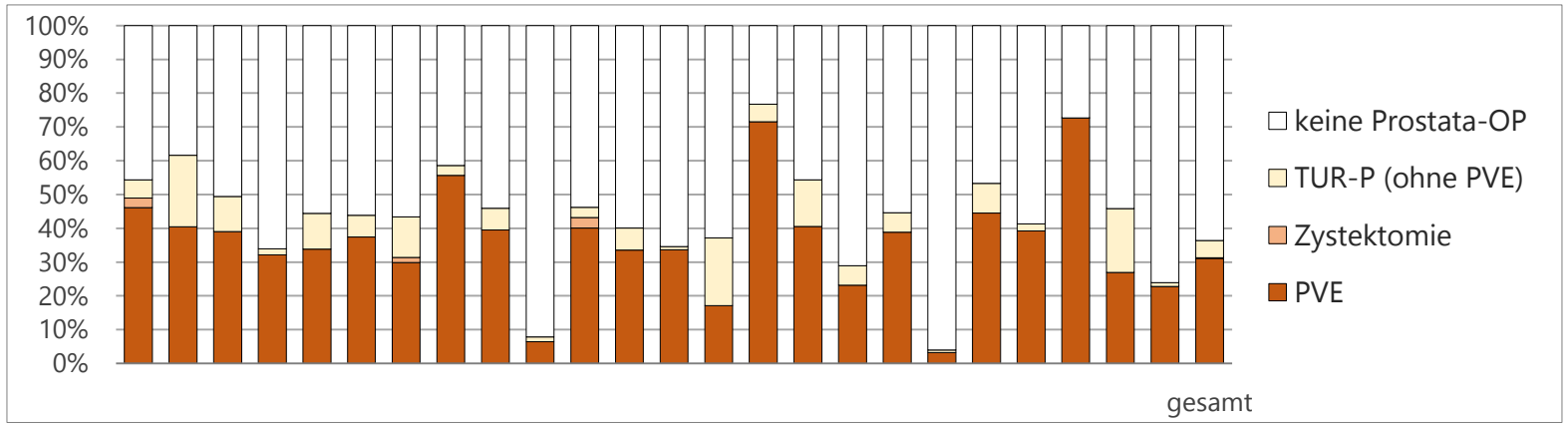
→ **ohne PSA oder ohne Gleason: 37.059 (44,8 %)**

45.715 Prostatakarzinome mit Risikoeinschätzung

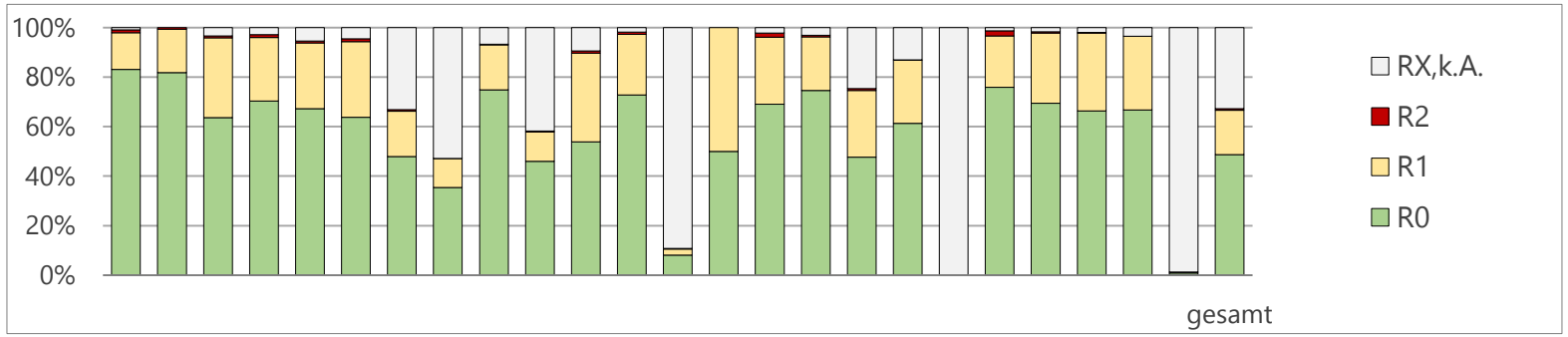
⟷ **geschätzte Anzahl bei vollständiger Meldung: 168.650**

ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

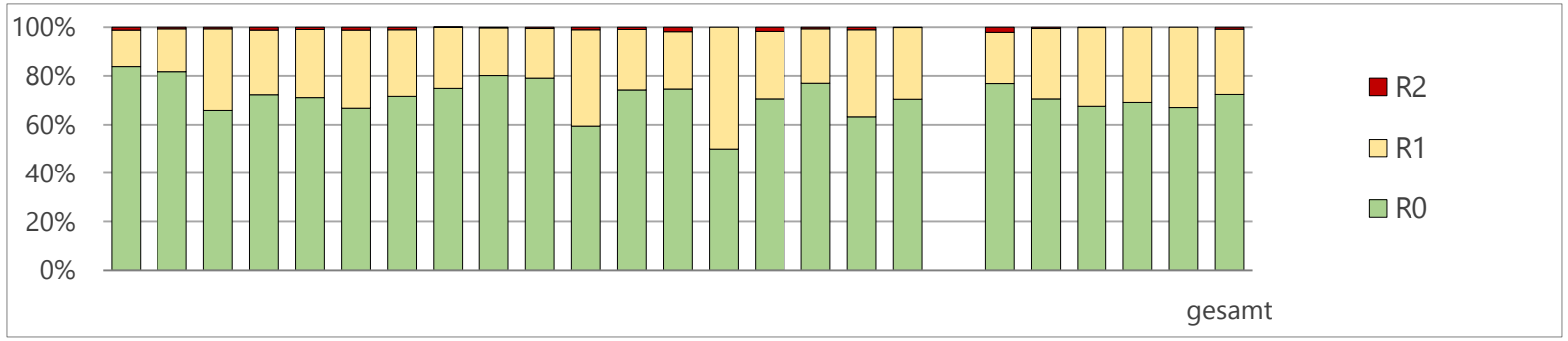
Beispiele: Operative Therapie, Diagnosejahre 2010-2018 – nach Registern



Operative Therapie der Prostatakarzinome, 2010-2018, n=207.322



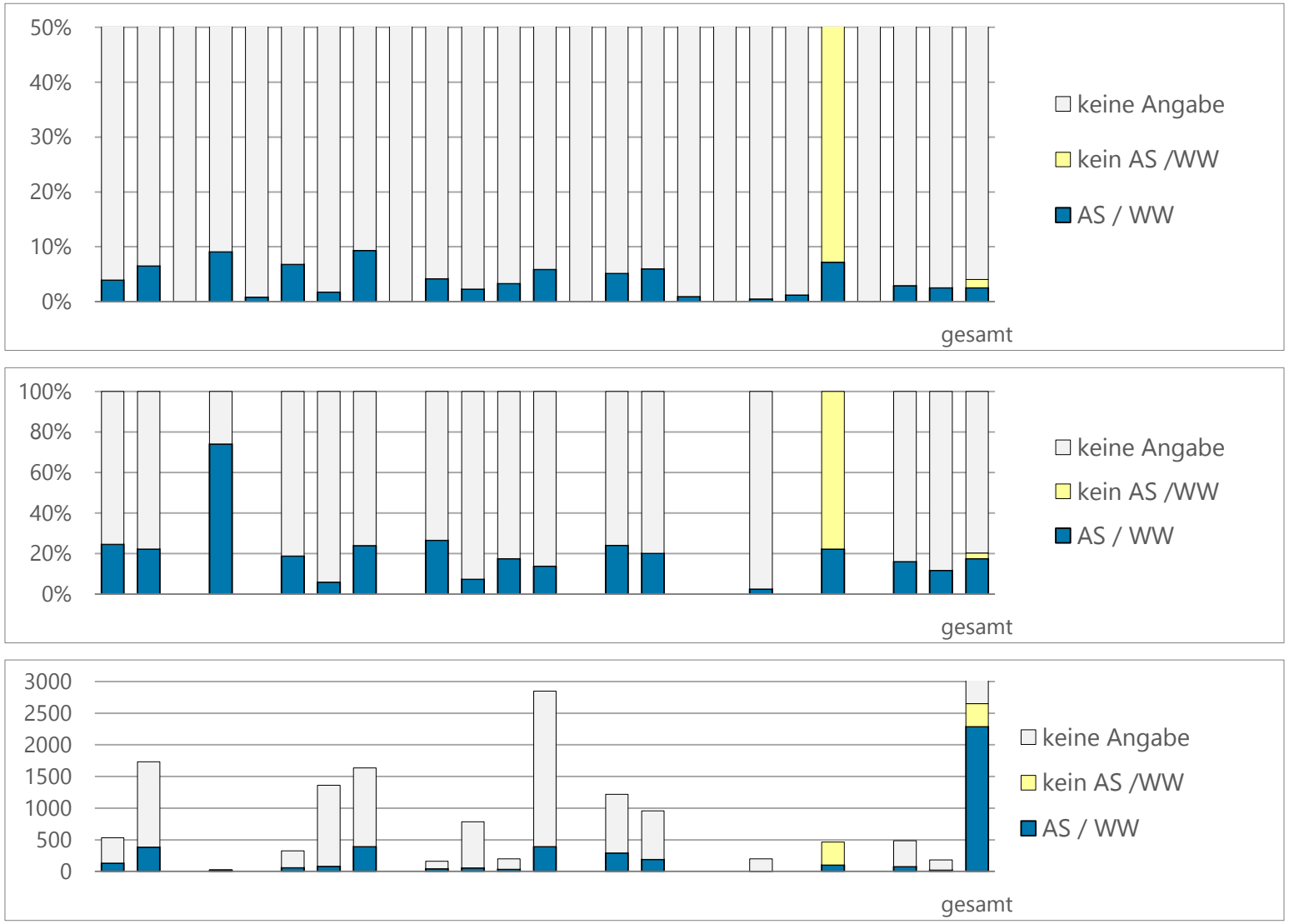
R-Klassifikation bei Prostata-karzinomen mit PVE/Zystektomie, n=64.848



R-Klassifikation bei Prostata-karzinomen mit PVE/Zystektomie, Ausschluss von fehlenden Werten n=43.585

ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

Beispiele: Überwachungsstrategie, Diagnosejahre 2010-2018 – nach Registern

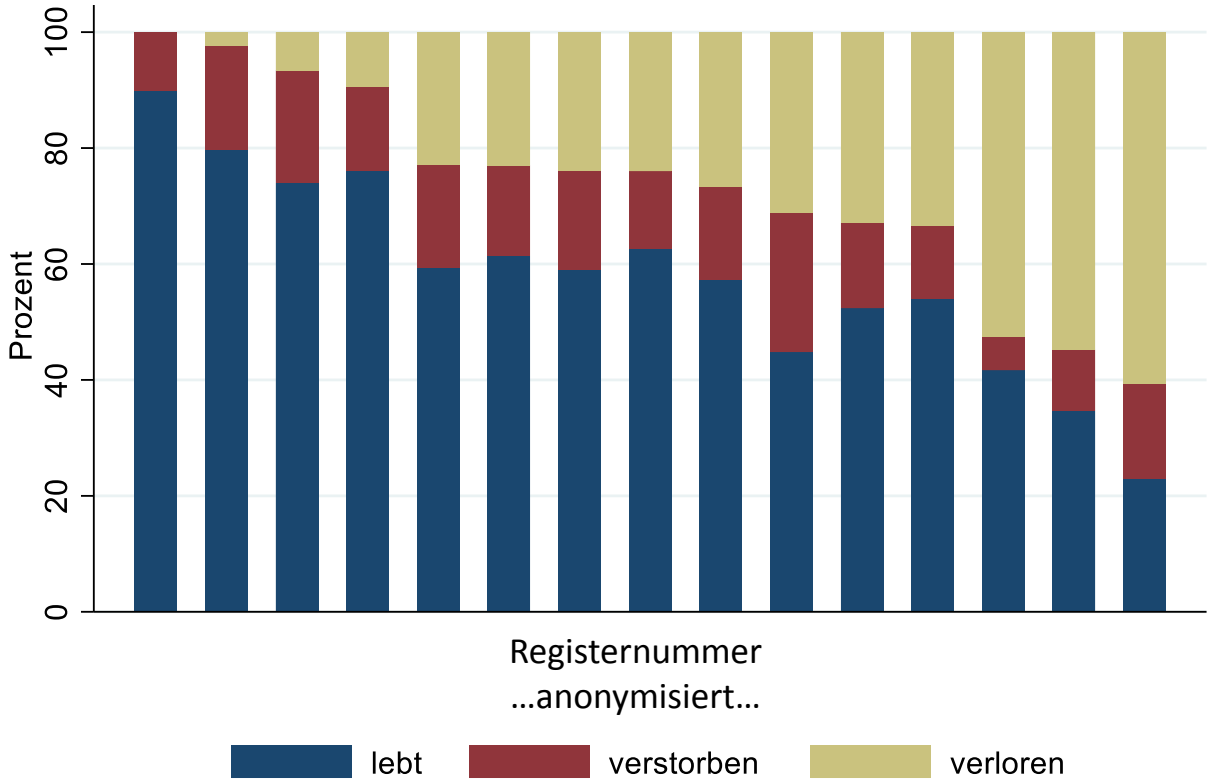


Überwachungsstrategie bei Prostatakarzinomen (keine Einschränkung auf lokal begrenztes Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko), n=207.322

Überwachungsstrategie bei lokal begrenztes Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko, n=13.116

Beispiele: Lost-to-follow-up

- Daten zum malignen Melanom 2000-2016
- Definition „verloren“:
  - kein Sterbedatum und
  - kein nach 01.01.2016 liegendes Lebenddatum und
  - Follow-up nach Diagnosestellung < 5 Jahre

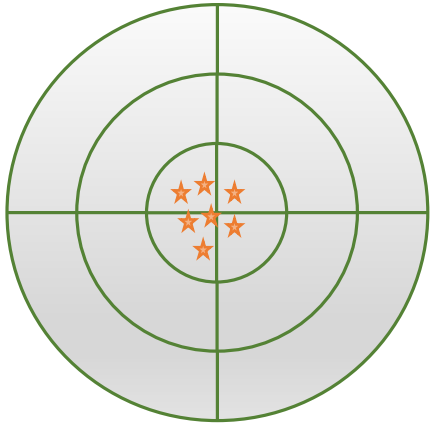


Beispiele: Lessons learned

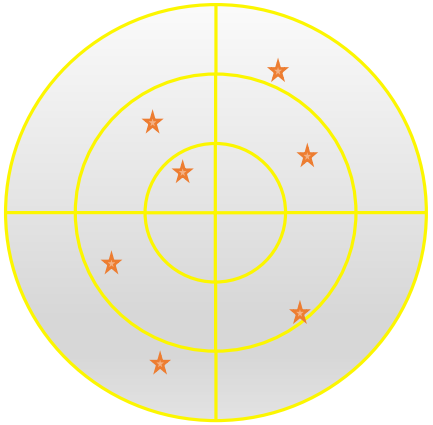
- Trends werden mit/ohne Abbildung fehlender Werte unterschiedlich sichtbar
- Ob die Verteilung von Ausprägungen ohne fehlende Werte einen Rückschluss auf die Verteilung der Gesamtheit (Verallgemeinerung) erlaubt, ist fraglich
- Je höher der Anteil fehlender Werte, desto unsicherer wird die Verallgemeinerung
- "keine Therapie" ist kein Meldeanlass, daher ist keine Unterscheidung zwischen "nicht angewendet" und "angewendet, aber nicht durchgeführt" möglich
- Zwischen Registern gibt es teilweise deutliche Unterschiede → Gründe können in Melderstruktur, gesetzlichen Grundlagen, Software etc. liegen
- Einige interessierende Merkmale außerhalb des Basisdatensatzes werden mitunter von Registern generell nicht dokumentiert

Warum sind fehlende Werte überhaupt ein Problem?

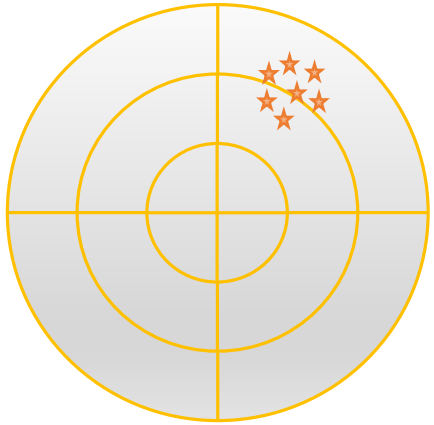
- Reduzierte Fallzahl
  - Reduzierte Schätzgenauigkeit (höhere Schätzvarianz)
  - In multivariaten Analysen können fehlende Werte für verschiedene Variablen und an verschiedenen Positionen besonders zu starker Fallzahlreduktion führen
- Generalisierbarkeit
  - Problematisch, falls fehlende Werte nicht zufällig, sondern nach einer Systematik zustande kommen: Gefahr verzerrter Schätzungen (Bias: https://catalogofbias.org)



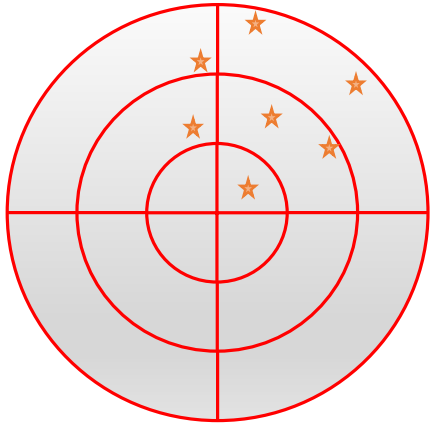
optimal



hohe Schätzvarianz



Bias



Bias + hohe Schätzvarianz

Wie kann man mit fehlenden Werten umgehen?

- MCAR (**m**issing **c**ompletely **a**t **r**andom)
  - Fehlende Werte einer Variablen entstehen komplett zufällig
    - Struktur fehlender Werte hat nichts mit Ausprägungen der betreffenden Variablen zu tun

    und
    - Struktur fehlender Werte hängt von keinen anderen Variablen ab
  - Beispiel
    - Angaben zum Wohnort gehen unsystematisch aufgrund von Eingabefehlern verloren
  - Ergebnisse sind generalisierbar
    - Analyse unter Ausschluss der fehlenden Werte liefert unverzerrte Ergebnisse
      - insbesondere complete case analysis: Ausschluss aller Beobachtungen/Individuen mit mindesten einem fehlenden Wert in den analyserelevanten Variablen
    - Übertragung der Aussagen auf Grundgesamtheit ist möglich
    - Fallzahl muss trotzdem im Blick behalten werden
      - Realisationen unverzerrter Punktschätzer können „weit“ vom wahren Wert entfernt sein, insbesondere wenn aufgrund kleiner Fallzahl eine hohe Schätzvarianz gegeben ist

ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

Wie kann man mit fehlenden Werten umgehen?

- MAR (**m**issing **a**t **r**andom)
  - Fehlende Werte einer Variablen entstehen zufällig innerhalb einer bekannten Struktur
    - Struktur fehlender Werte hat nichts mit Ausprägungen der betreffenden Variablen zu tun

    und
    - Struktur fehlender Werte hängt von anderen Variablen ***im Datensatz*** (beobachtete Variablen) ab
  - Beispiel:
    - Angaben zu Therapie und Vitalstatus werden in Zentren häufiger dokumentiert als in anderen Einrichtungen und Zentrumsstatus ist bekannt
  - Ergebnisse sind generalisierbar, wenn Einflussgrößen auf die Struktur fehlender Werte adäquat berücksichtigt wurden
    - (multiple) Imputation ***[→ Exkurs]***
    - Stratifikation
    - Ggf. auch Adjustierung

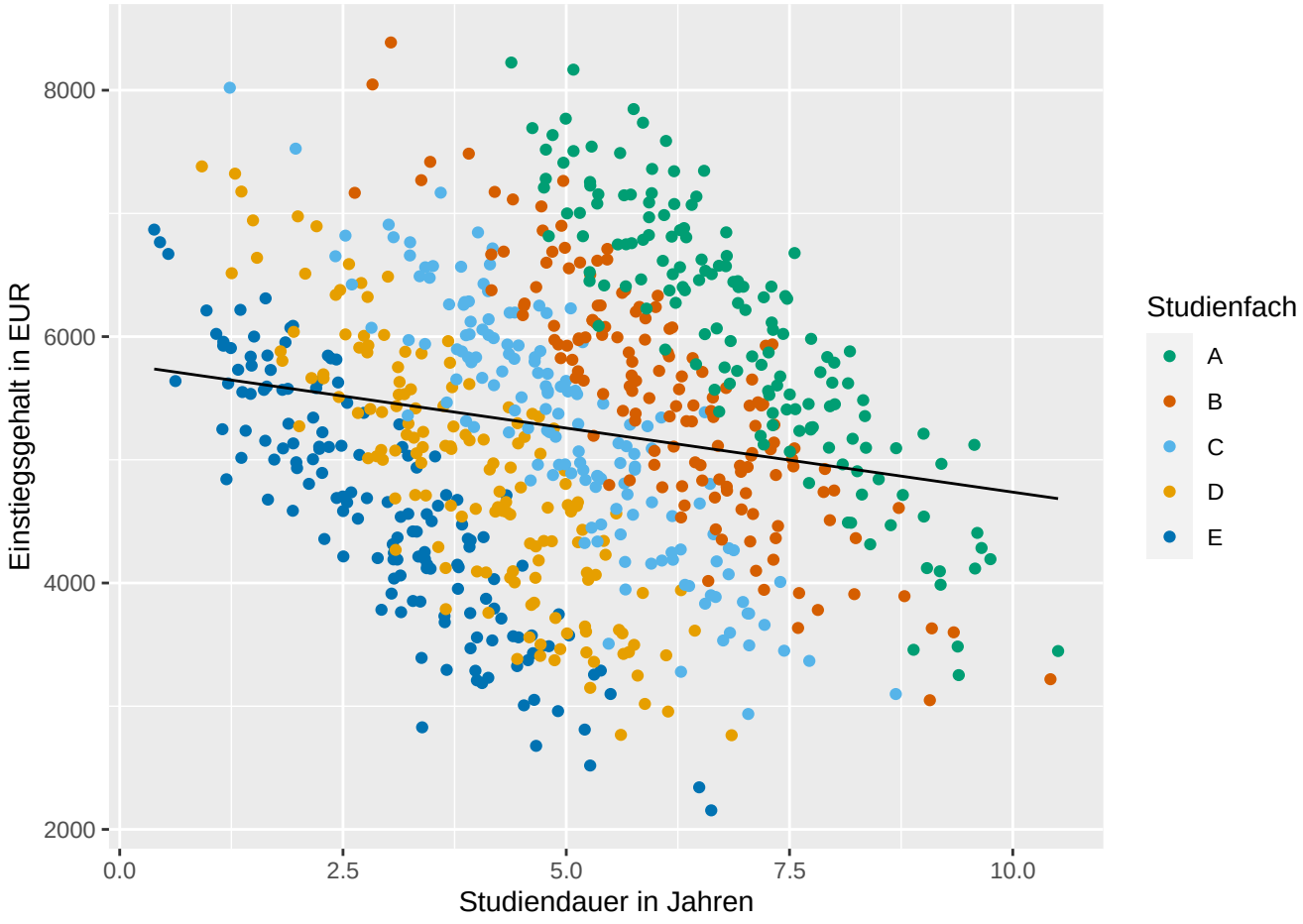
Wie kann man mit fehlenden Werten umgehen?

- NMAR (**n**ot **m**issing **a**t **r**andom)
  - Fehlende Werte einer Variablen entstehen systematisch, aber nicht durch eine bekannte Struktur erklärbar
    - Struktur fehlender Werte hat mit Ausprägungen der betreffenden Variablen zu tun

    oder/und
    - Struktur fehlender Werte hängt von anderen Variablen ***außerhalb des Datensatzes*** (unbeobachtete Variablen) ab
  - Beispiele
    - UICC-Stadium wird für invasive Tumoren häufiger dokumentiert als für in situ
    - Dokumentation des Allgemeinzustands je nach (unbeobachtetem) Bildungsstatus
  - Keine Generalisierbarkeit ⇒ Gefahr von Bias
    - Ggf. Analyse mit fehlenden Werten als eigene Kategorie
    - Benennung als Limitation in Ergebnisdarstellung und –interpretation (→ „Diskussion“ in wiss. Beiträgen)
    - Sensitivitätsanalysen

Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?

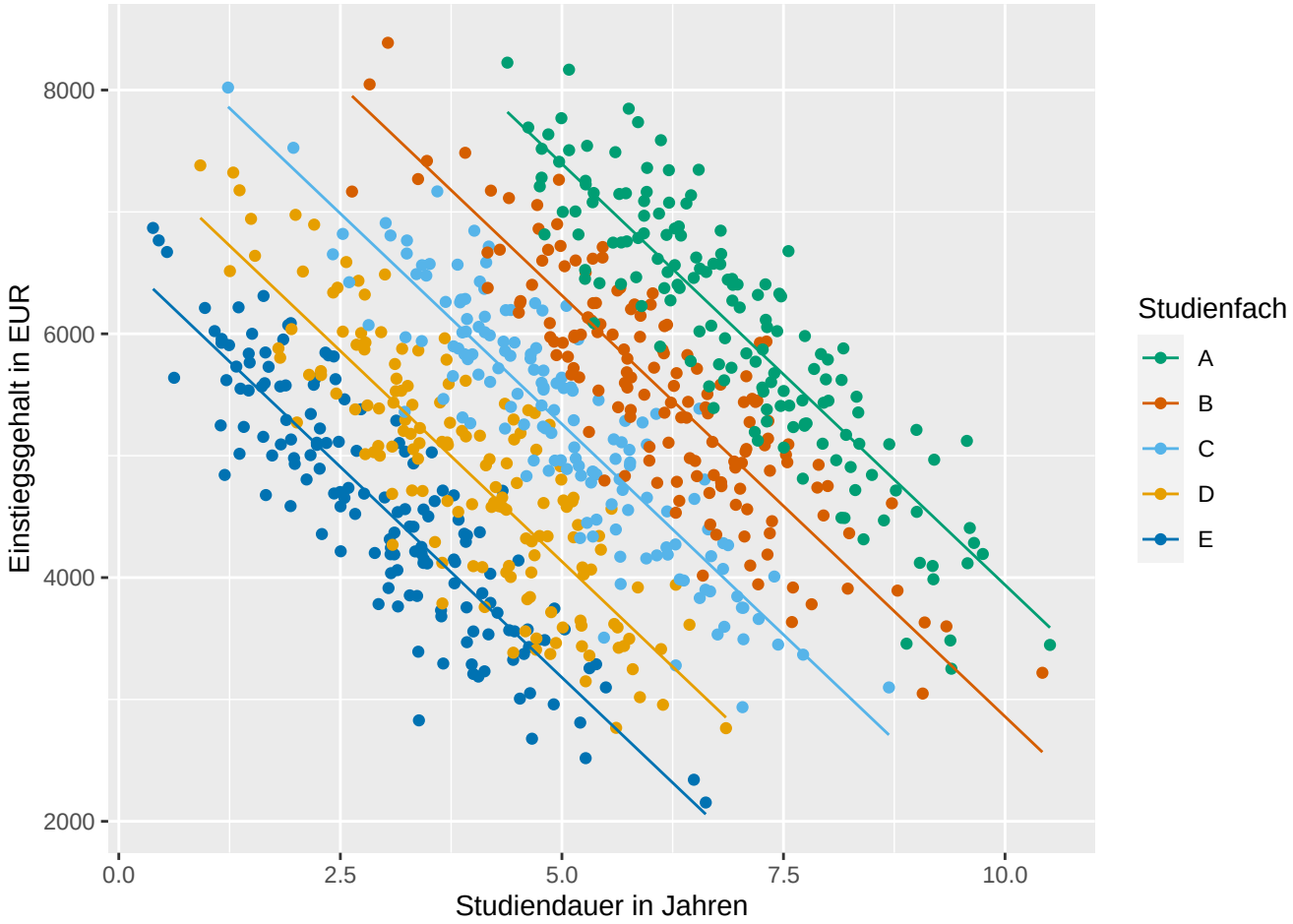
- Simulation: Variante des Simpson-Paradoxons



- Werden relevante Informationen nicht genutzt, entstehen irreführende Schätzungen

Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?

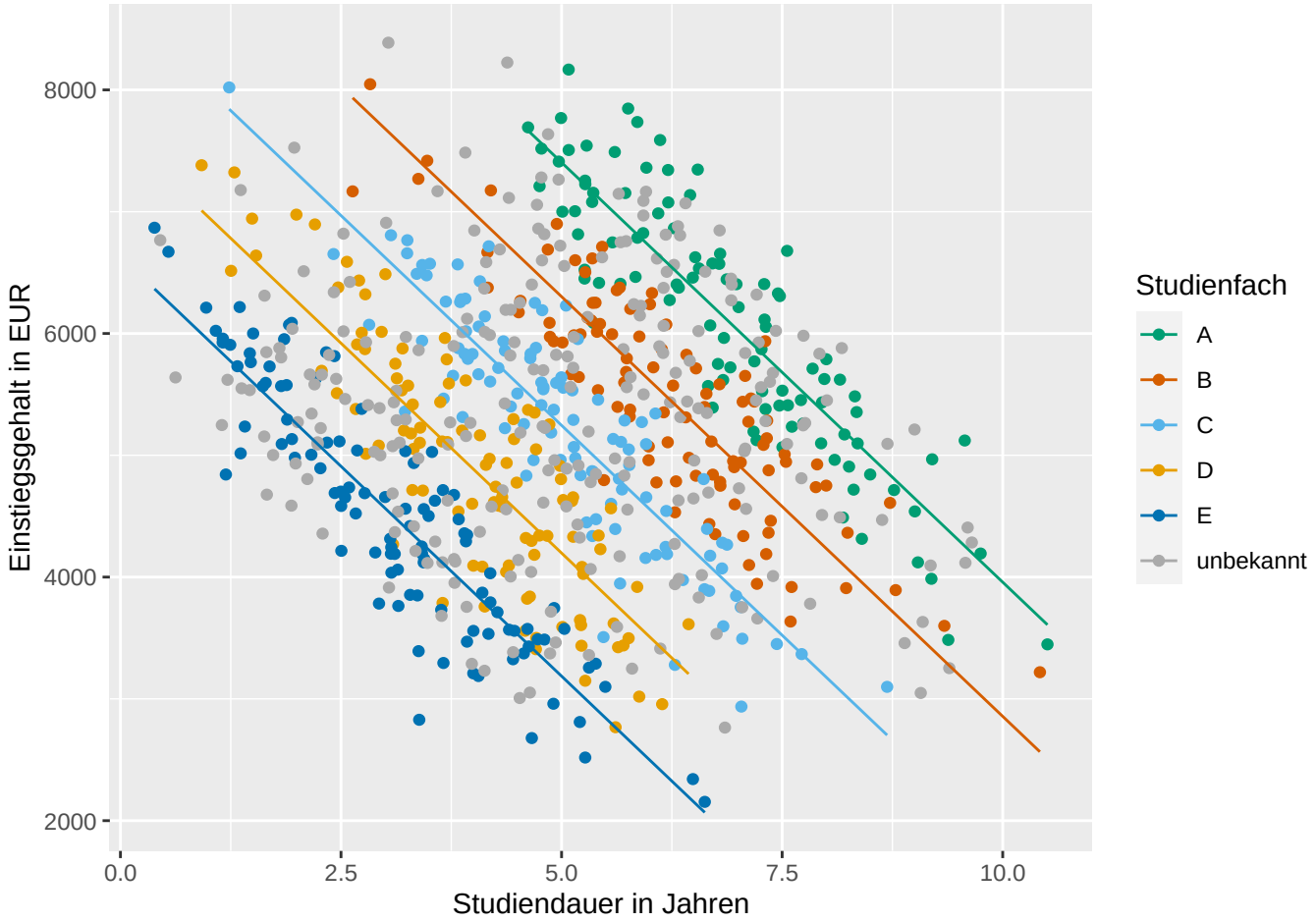
- Simulation: Variante des Simpson-Paradoxons



- Bei Einbeziehung aller relevanten Informationen ist eine valide Schätzung möglich

Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?

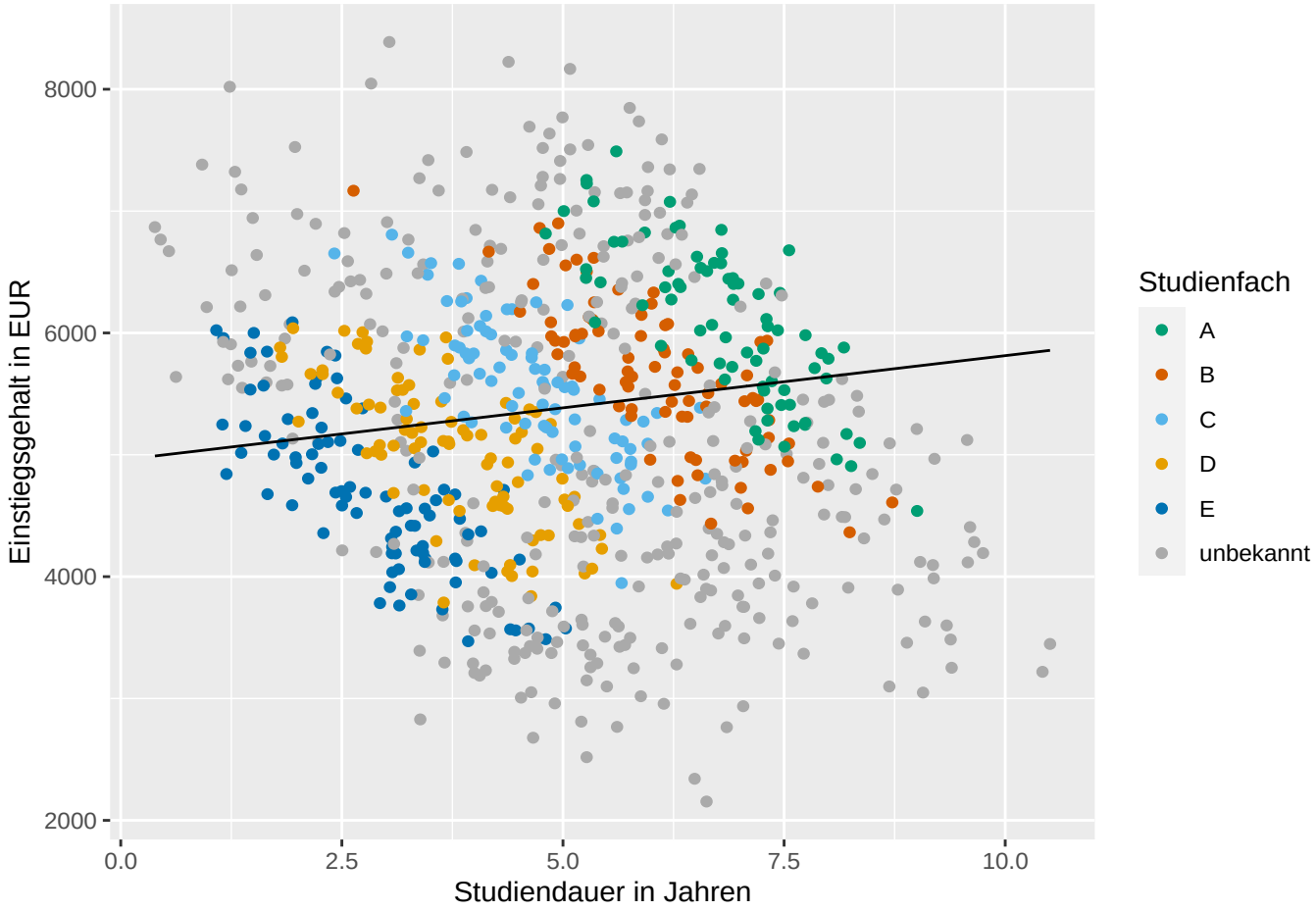
- Simulation: Variante des Simpson-Paradoxons
  - Fehlende Werte entstehen zufällig (MCAR)



- Die Schätzung ist auch bei fehlenden Werten valide möglich, sofern
  - die fehlenden Werte keiner Systematik unterliegen und
  - noch hinreichend viele Werte zur Schätzung zur Verfügung stehen

Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?

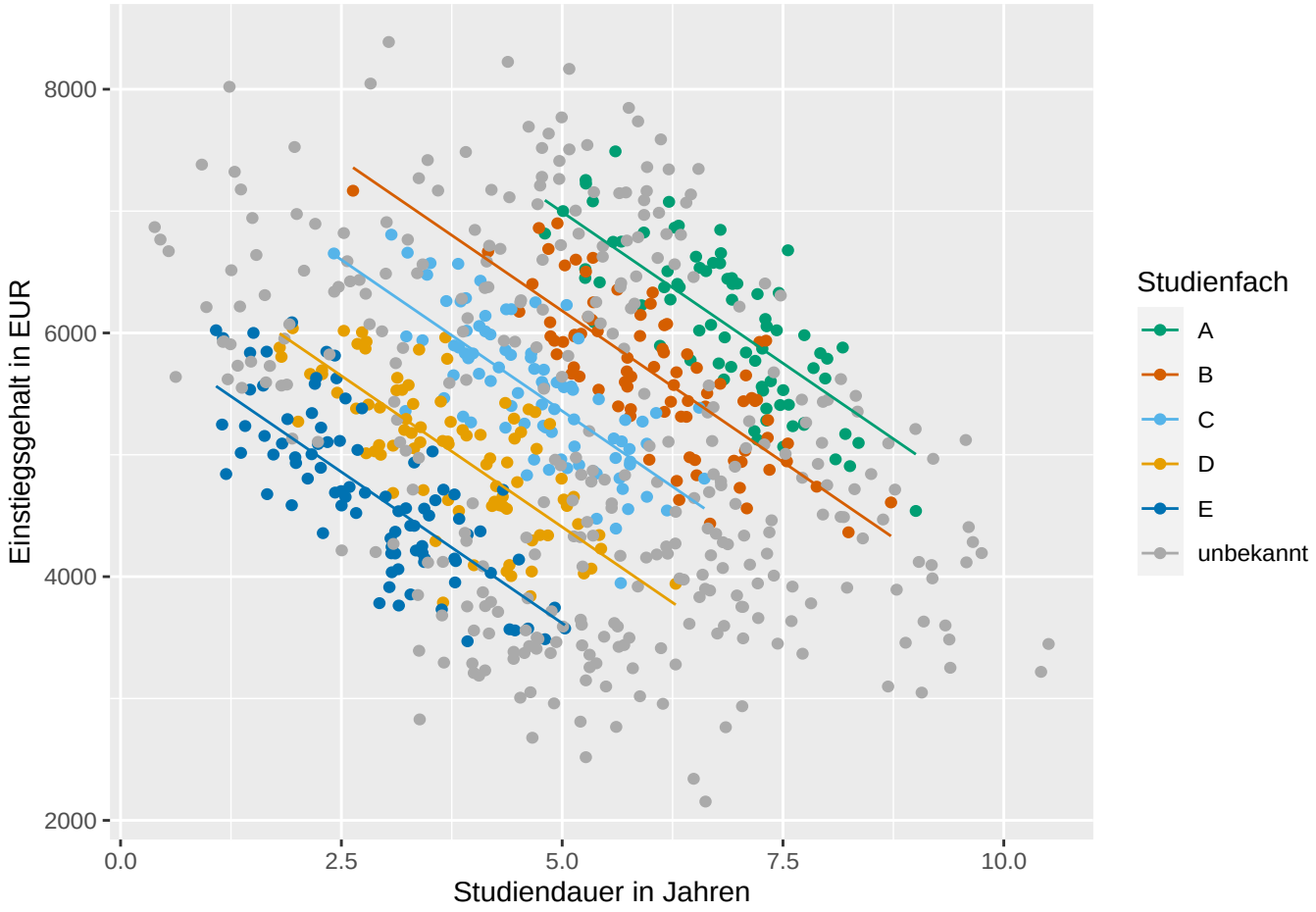
- Simulation: Variante des Simpson-Paradoxons
  - Fehlende Werte entstehen systematisch (MAR oder NMAR)



- Die Schätzung kann verzerrt (irreführend) sein, wenn
  - die fehlenden Werte einer Systematik unterliegen
  - selbst wenn noch hinreichend viele Werte zur Schätzung zur Verfügung stehen

Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?

- Simulation: Variante des Simpson-Paradoxons
  - Fehlende Werte entstehen systematisch (MAR oder NMAR)



- Mitunter kann die Situation verbessert werden, wenn
  - die Systematik der fehlenden Werte erkannt und
  - diese Information in die Schätzung einbezogen wird,
  - jedoch kann auch dann noch Verzerrung verbleiben, falls die Systematik nicht vollständig aufgeklärt werden konnte

ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

Was passiert, wenn ich fehlende Werte in der Analyse ignoriere?

- Kann man in den Situationen MAR und NMAR abschätzen, welche Auswirkungen fehlende Werte auf die Analyse haben?
  - Anteil der fehlenden Werte beachten
    - ein kleiner Anteil fehlender Werte kann zwar Bias nicht verhindern, aber bestenfalls wird der Effekt auf Analyseergebnisse irrelevant klein → qualitative Aussage unbeeinflusst
  - Sensitivitätsanalysen z.B. wie in Hellmund et al. (2020)
    - https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2354 → Supplement S2

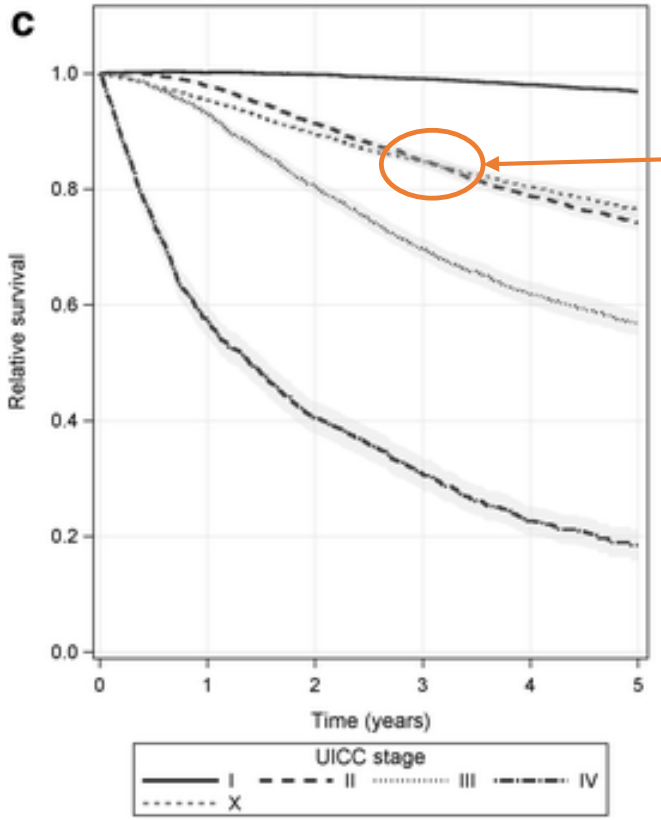
Cutoff value: maximum share of no documented therapies per registry & year (%)	**50**	**67**	**75**
n (share of included patients)	1053 (27%)	1970 (51%)	2642 (68%)
	HR (95%-CI)	**HR (95%-CI)**	**HR (95%-CI)**
Age at metastasis	1.018 (1.012; 1.024)	1.013 (1.009; 1.017)	1.011 (1.007; 1.014)
Sex: female (ref: male)	0.924 (0.791; 1.080)	0.870 (0.781; 0.970)	0.884 (0.806; 0.970)
Region: Eastern Germany (ref: Western Germany)	1.739 (1.375; 2.200)	1.535 (1.331; 1.771)	1.559 (1.387; 1.751)

Quelle: Hellmund, Schmitt, Roessler, Meier, Schoffer: "Targeted and Checkpoint Inhibitor Therapy of Metastatic Malignant Melanoma in Germany, 2000-2016", *Cancers* 2020; 12(9).

ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

Wie erkenne ich, in welcher Situation ich bin?

- NMAR kann „per definitionem“ nicht getestet werden, trotzdem…
  - Konzeptionelle Gedanken → Kenntnis des Meldeprozesses („Wie werden Daten generiert?“)
  - Gesunder Menschenverstand in der Auswertung



Proportionalitätsannahme für UICC X deutlich verletzt (Kurven scheiden sich)

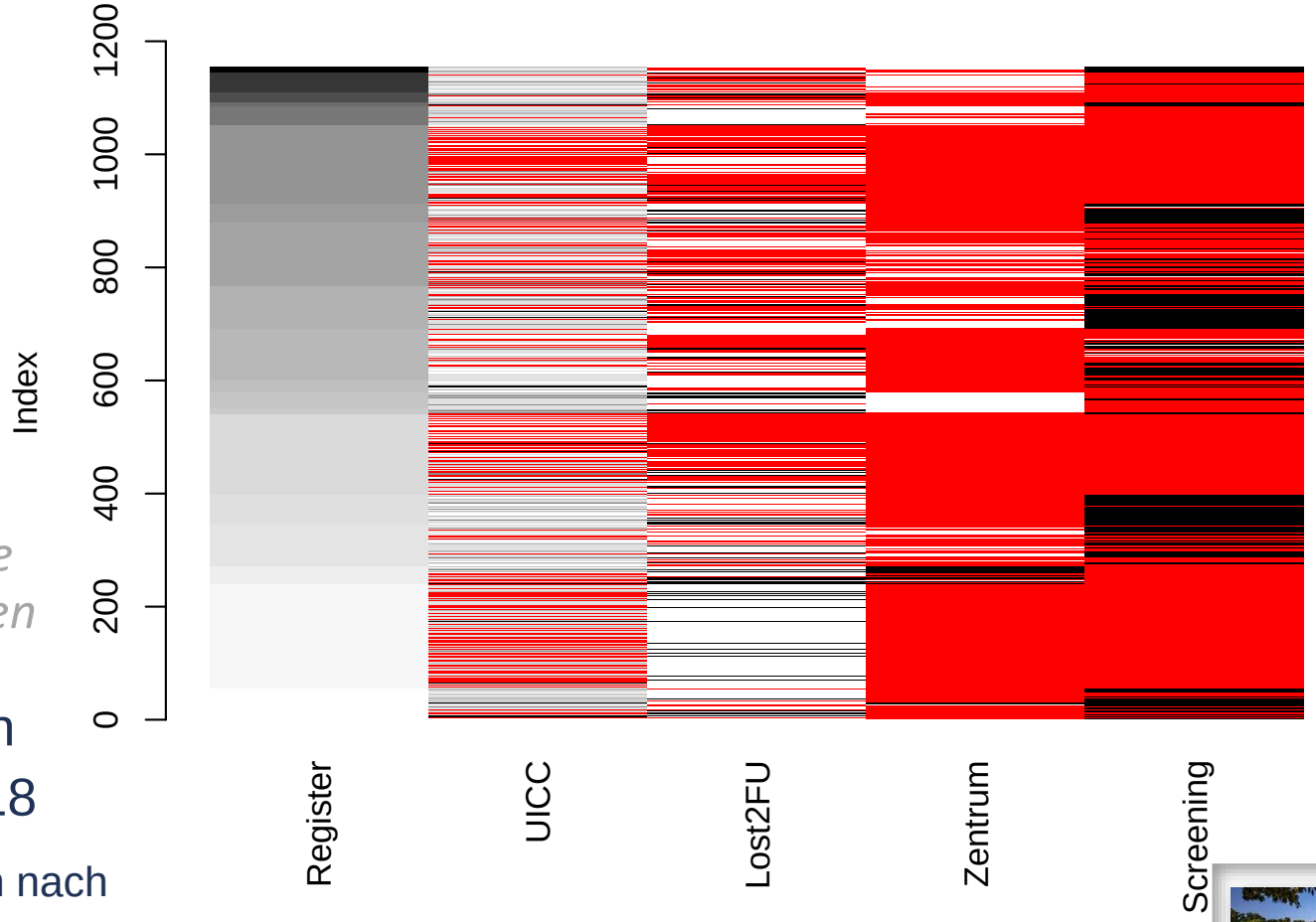
Quelle: Schoffer, Schülein, Arand, Arnholdt, Baaske, et al.: “Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002–2011”, *BMC Cancer* 2016; 16(1).

Wie erkenne ich, in welcher Situation ich bin?

- Pragmatisch wird oft von MAR ausgegangen
  - MCAR-Situation ist nur selten gegeben ⇒ sollte nicht unbegründet vorausgesetzt werden
  - Selbst in NMAR-Situation werden Techniken aus MAR-Situation angewendet, um durch Bereinigung der MAR-Situation „Schadensbegrenzung“ zu erreichen

Wie erkenne ich, in welcher Situation ich bin?

- Unterscheidung zwischen MAR und MCAR
  - Analyse der Struktur fehlender Werte
    - Visualisierung (Matrixplot)
    - *Hinweis 1: Eine „Zeile“ des Matrixplots steht für eine Beobachtung*
    - *Hinweis 2: fehlende Werte sind rot dargestellt, verschiedene nichtfehlende Ausprägungen in Grautönen*

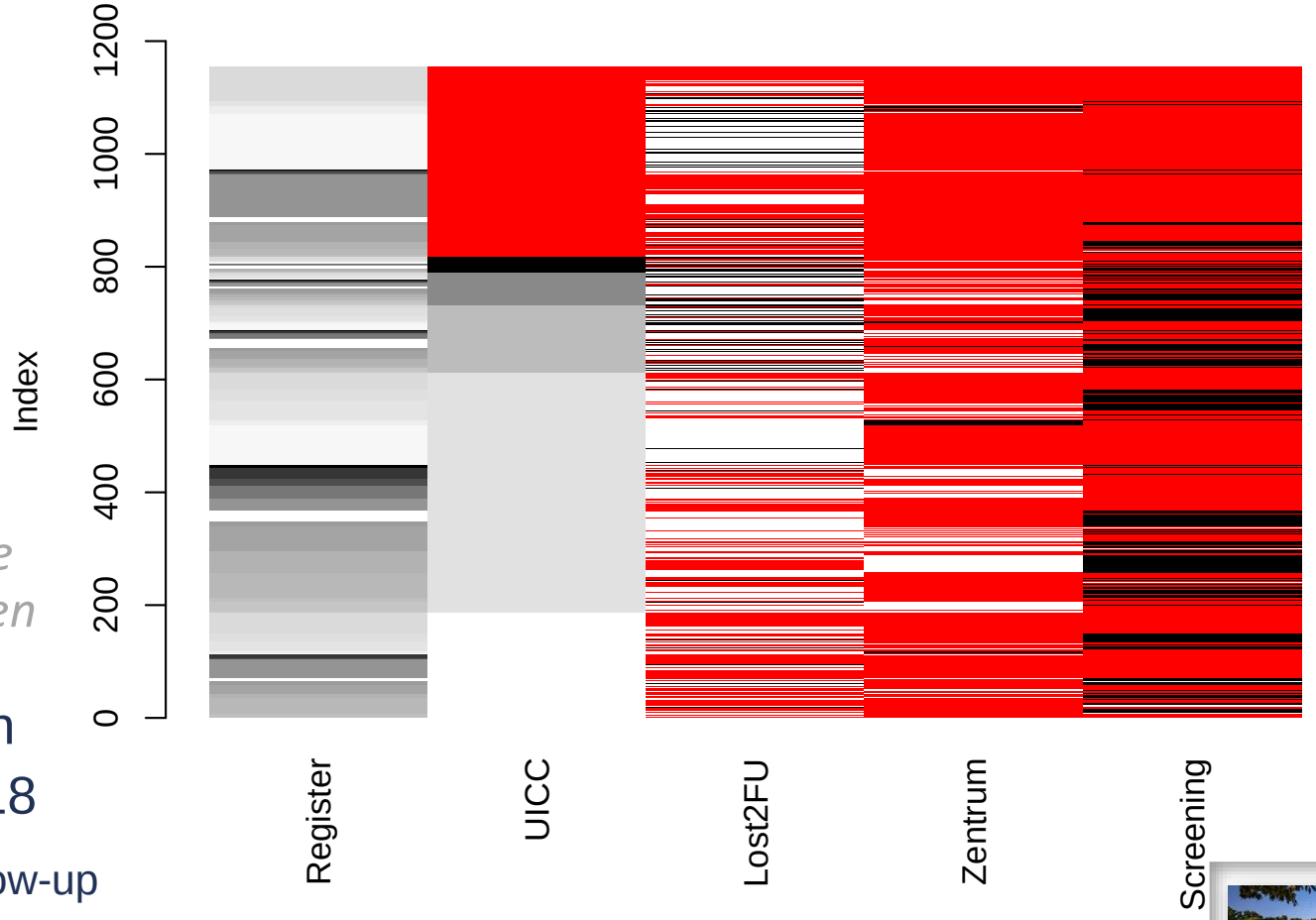


Beispiel: 1%-Stichprobe der Daten zum malignen Melanom 2000-2018

⇒ Fehlende Werte für Screening clustern nach Registern

Wie erkenne ich, in welcher Situation ich bin?

- Unterscheidung zwischen MAR und MCAR
  - Analyse der Struktur fehlender Werte
    - Visualisierung (Matrixplot)
    - *Hinweis 1: Eine „Zeile“ des Matrixplots steht für eine Beobachtung*
    - *Hinweis 2: fehlende Werte sind rot dargestellt, verschiedene nichtfehlende Ausprägungen in Grautönen*



Beispiel: 1%-Stichprobe der Daten zum malignen Melanom 2000-2018

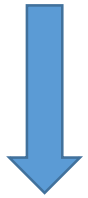
⇒ Anteil fehlender Werte für Lost-to-Follow-up und Zentrumsbehandlung variiert je nach UICC-Stadium (insb. UICC X)

Wie erkenne ich, in welcher Situation ich bin?

- Unterscheidung zwischen MAR und MCAR
  - Analyse der Struktur fehlender Werte
    - Visualisierung (Matrixplot)
    - Zusammenhangsmaße (Korrelation etc.) bei Codierung „bekannt“ vs. „unbekannt“ mit anderen Variablen
  - Test nach Little

Exkurs: (multiple) Imputation

- „Naive“ Ersetzung
  - Last observation carried forward
  - Ersetzung durch Gesamtmittelwert/-median/-modalwert je nach Messniveau
- Ausnutzung der Kenntnis der Struktur fehlender Werte
  - (Gruppen-)Mittelwerte/Mediane/Modalwerte
  - Prädiktion (Punktschätzer) aus complete-case-Regressionsmodell



- Problem: Unterschätzung der Varianz
  - Ersetzte Werte haben keine oder nur minimale Varianz
  - Varianz, welche „wahre“ statt der fehlenden Werte hätten, bleibt unberücksichtigt

Exkurs: (multiple) Imputation

- Ersetzung nach (bedingten) Wahrscheinlichkeitsregeln
  - Nutzung einer Modellierung, welche zu Vorhersageverteilungen oder -wahrscheinlichkeiten statt zu Punktprognosen führt
    - Spezifisch für jede Parameterkonstellation bzw. Gruppe
    - Beispiel: Logistische Regression für dichotome Zielvariable
  - Mehrfache(!) Simulation von Zufallswerten aus den spezifischen Verteilungen
  - Datenauswertung wird für jeden Simulationsdurchlauf separat durchgeführt
  - Zusammenführung von Schätzergebnissen aus den Iterationen der Datenauswertung mittels Rubins Rule (Rubin, 1987)
    - Gesamtschätzung: Mittelwert der Einzelschätzungen
    - Gesamtvarianz: gepoolt aus Intra- und Inter-Iterations-Varianz

    - Ziel: Berücksichtigung der Varianz sowie Reduzierung der Schätzunsicherheit

Quelle: Rubin, 1987: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: John Wiley & Sons.

Take Home Messages

- Fehlende Werte können zu unsicheren oder sogar irreführenden Schlussfolgerungen führen
  - …wenn sie nicht komplett zufällig entstehen
  - …wenn sie einen relevanten Anteil der Beobachtungen betreffen

$\Rightarrow$ Ignorieren ist zumeist keine gute Idee

- Aber wir sind dem Problem nicht machtlos ausgeliefert
  - Quantifizierung der Auswirkungen mittels Sensitivitätsanalysen
  - Aufklärung der Abhängigkeiten für Entstehung von fehlenden Werten
  - Ersetzung fehlender Werte → Ausnutzung der erkannten Abhängigkeiten

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

olaf.schoffer@ukdd.de

constanze.schneider@kkrbb.de

ADT Qualitätssicherung in der Onkologie

Hinweise/Zitate aus dem Videokonferenz-Chat

A. Stang:

- in einem Regressionsmodell, in dem wir einen Indikator für die Missingness setzen, gibt es zwei unterschiedliche Bewertungen: sofern wir einen kausalen Effektschätzen wollen, ist es inakzeptabel; sofern nur individual Risk Prediction im Vordergrund steht, könnte es ein hilfreiches Vorgehen sein, sofern man auf Imputationen verzichtet.

A. Katalinic:

- Literaturhinweis: Imputation of missing values of tumour stage in population-based cancer registration
  - https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-11-129