Technische Universität München

PROTECT Behavioral Health Promotion & Technology Lab

Evaluation Randomisiert-Kontrollierter Studien und Experimente mit R

Missing Data

Prof. Dr. David Ebert & Mathias Harrer

Graduiertenseminar TUM-FGZ

Psychology & Digital Mental Health Care, Technische Universität München

Missing Data-Mechanismen

Unbequeme Wahrheiten ... (I)

"Obviously the best way to treat missing data is not to have them."
Orchard & Woodbury (1972)

Fehlende Werte sind aber, insbesondere in der medizinischen und psychologischen Forschung, häufig unvermeidbar!

Unbequeme Wahrheiten ... (II)

Taxonomie: Gründe für fehlende Werte in klinischen Studien

- **Instrumente**: Response Burden, zu langes Assessment, ...
- **Teilnehmende**: Überforderung, Privatsphäre-Bedenken, Movationsprobleme, ...
- **Center**: Inadäquate Umsetzung des Studienmethodik, Personalmangel, ...
- **Personal**: Falsche Datenerfassung, Datenverlust, falsche Dateneingabe, ...
- **Studie**: Technische Fehler, Zeitverzögerungen bei Follow-Ups, ...

Palmer et al. (2018)

Unbequeme Wahrheiten ... (III)

Der Umgang mit fehlenden Werten in der (medizinisch-psychologischen) Forschung ist oftmals mangelhaft: (Akl et al., 2015; Van Buuren, 2018, Kapitel 1.1.2; Wood et al., 2004)

- Verteilung fehlender Werte nicht transparent berichtet
- Unpassendes missing data handling (z.B. listwise deletion)
- Adäquate Imputationsmethoden (z.B. MI, FIML) häufig nicht benutzt, inadäquat angewendet, oder unzureichend berichtet

Unbequeme Wahrheiten ... (IV)

R macht es nicht (automatisch) "richtig!"

```
y <- 1:10
x <- c(1, NA, NA, NA, 3, 5, 8, 10, -1, 10)
summary(lm(y ~ x))
```

```
## Coefficients:
##             Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)   4.9403     1.7738   2.785   0.0387 *
## x             0.3172     0.2709   1.171   0.2945
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 2.904 on 5 degrees of freedom
##   (3 observations deleted due to missingness)
```

Unbequeme Wahrheiten ... (V)

Was dagegen tun?

- Umsetzung von Reporting-Standards z.B. STROBE (Von Elm et al., 2007) & CONSORT (Schulz et al., 2010), s.a. Sterne et al. (2009).
- Adäquates Missing Data Handling
    - Basierend auf plausiblen Annahmen, warum fehlende Werte enstanden sind ("Missing Data Mechanism")
    - ggf. Schätzung (Imputation) fehlender Werte unter Einbezug von deren Unsicherheit

MCAR, MAR & MNAR (I)

Donald B. Rubin

(Rubin, 1976)

Grundannahme: Das Fehlen oder Vorhandensein von Daten ist Resultat eines probabilistischen Prozesses.

Diesem Prozess versucht man sich durch ein Modell (***missing data model***) anzunähern.

(Harrer et al., 2021)

MCAR, MAR & MNAR (III)

Nach Rubin (1976) können Missing Data-Mechanismen in 3 Untertypen klassifiziert werden:

MCAR

Missing Completely At Random: rein zufällig fehlende Werte einer Variable.

MAR

Missing At Random: das Fehlen von Werten einer Variable ist abhängig von anderen (observierten) Variablen.

MNAR

Missing Not At Random / ”Nonignorable Missing Data”: das Fehlen von Werten Variable ist (u.A.) abhängig von den Werten der Variable selbst.

→ Für jede Annahme ergeben sich unterschiedliche Auswirkungen bei der Datenauswertung!

Notation (Van Buuren, 2018, Kapitel 2.2.3 & 2.2.4)

- $\mathbf{Y}$: $n \times p$ Matrix mit teils fehlenden Werten (n Personen, p Variablen).
- $\mathbf{X}$: Matrix mit (vollständig observierten) Kovariaten.
- $\mathcal{D} = (\mathbf{Y}, \mathbf{X})$: Gesamter Datensatz.
- $\mathbf{R}$: $n \times p$ Matrix mit 0 (Datenpunkt fehlt) und 1 (Datenpunkt observiert; "response indicator").
- $\mathbf{Y}_{\text{obs}}$, $\mathbf{Y}_{\text{mis}}$: Observierte Daten, fehlende Daten.
- ψ: Parameter des Missing Data-Modells (typischerweise nicht für die wiss. Fragestellung selbst relevant).

→ Missing Data-Modelle treffen Aussagen darüber, in welcher Beziehung $\mathbf{Y}_{\text{obs}}$, $\mathbf{Y}_{\text{mis}}$ und $\mathbf{R}$ miteinander stehen.

MCAR

$$P(\mathbf{R} = 0|\mathbf{Y}_{\text{obs}}, \mathbf{Y}_{\text{mis}}, \psi) \Rightarrow P(\mathbf{R} = 0|\psi)$$

Werte in $\mathbf{Y}$ fehlen “zufällig” (unabhängig von Werten von $\mathbf{Y}$). Das Fehlen von Werten ist nur bestimmt durch die allgemeine Wahrscheinlichkeit, dass Werte fehlen (im Datensatz gab es eher viele oder wenige Missings).

Beispiel

Das Fehlen der Variable ”Alter” ist weder von der Variable ”Neurotizismus”, noch vom Alter der Person selbst abhängig.

MAR

$$P(\mathbf{R} = 0|\mathbf{Y}_{\text{obs}}, \mathbf{Y}_{\text{mis}}, \psi) \Rightarrow P(\mathbf{R} = 0|\mathbf{Y}_{\text{obs}}, \psi)$$

Werte in $\mathbf{Y}$ fehlen abhängig von ψ **und** observierter Information $\mathbf{Y}_{\text{obs}}$.

Beispiel

Personen mit höheren Neurotizismus-Werten geben ihr Alter seltener an als Personen mit niedrigem Neurotizismus, unabhängig ihres Alters.

MNAR

$$P(\mathbf{R} = 0 | \mathbf{Y}_{\text{obs}}, \mathbf{Y}_{\text{mis}}, \psi) \Rightarrow \ ?$$

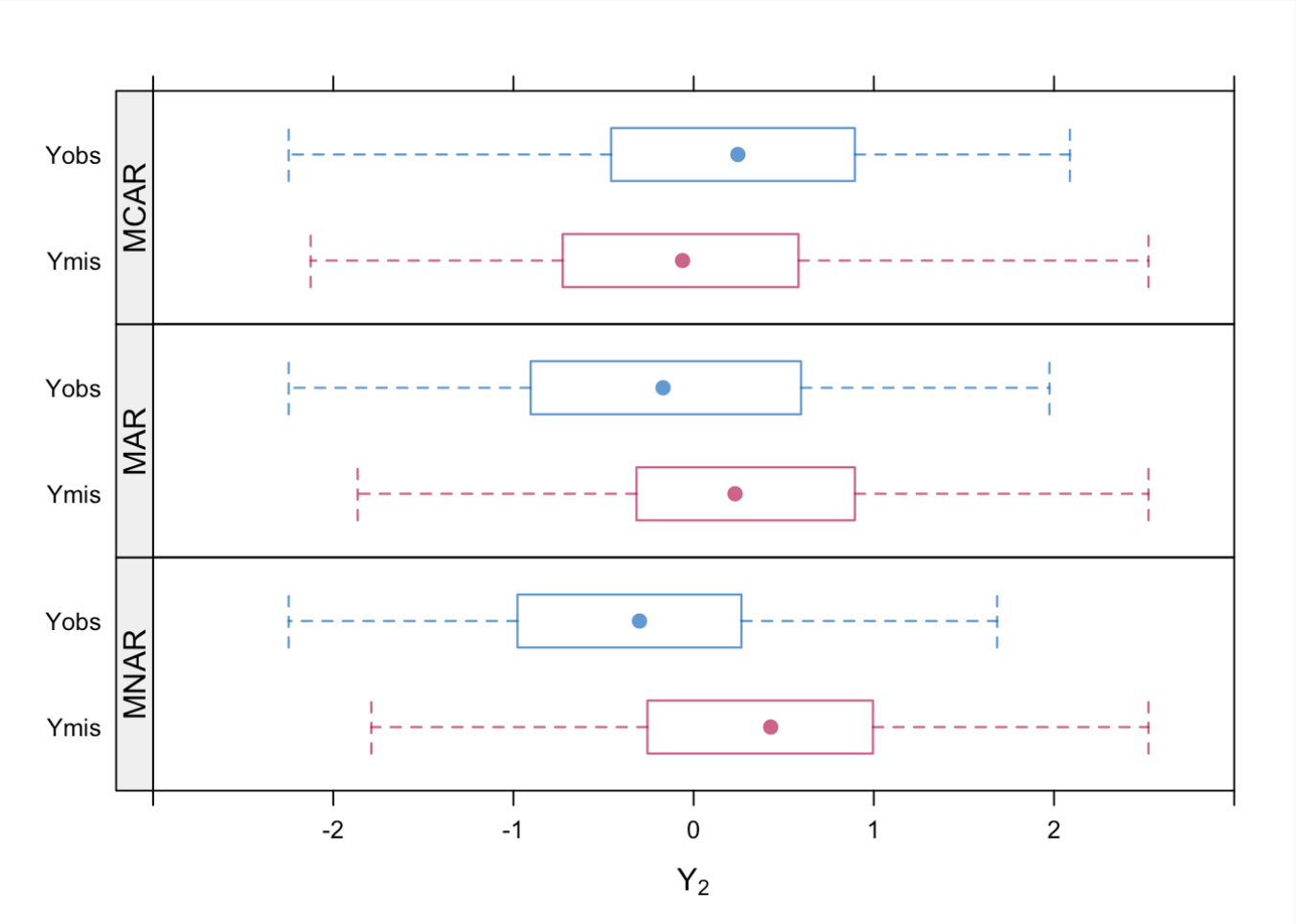
Die Formel lässt sich nicht "vereinfachen" !

Werte in $\mathbf{Y}$ fehlen abhängig von ψ, observierter Information $\mathbf{Y}_{\text{obs}}$, **und** der unobservierten Information $\mathbf{Y}_{\text{mis}}$ selbst.

Beispiel

Das Fehlen der Alters-Variable hängt (u.A.) vom Alter der Person selbst ab. Eventuell geben ältere Personen mit hohem Neurotizismus ihr Alter seltener an. **Aber das wissen wir nicht**, da die Daten fehlen!

Observierte und unobservierte Werte unter drei Missing Data-Annahmen



aus Van Buuren (2018), Kapitel 2.2.4

Implikationen

- **MCAR**: Da die Werte zufällig fehlen, ist beim Einsatz passender statistischer Verfahren keine Verzerrung der Ergbnisse zu erwarten. Es besteht kein systematischer Bias; nur ein Verlust der statistischen Power durch den Datenverlust.
- **MAR**: Bei der Schätzung von Parametern ergeben sich evtl. Verzerrungen (Bias), wenn die abhängigen Variablen nicht im Modell berücksichtigt werden. Werden die abhängigen Variablen adäquat mit einbezogen, können Verzerrungen vermieden werden.

MCAR, MAR & MNAR (X)

- **MNAR**: Bei der Schätzung von Parametern ergeben sich Verzerrungen. Da das Fehlen von Werten von den fehlenden Werten selbst abhängig ist, können nur “best guesses” hinsichtlich des zugrundeliegenden Selektionsmodells getroffen werden. Ob diese Selektionsmodelle korrekt sind, kann nicht empirisch überprüft werden.

Beim Vorliegen von MNAR spricht man von “nonignorable missing data” (Little & Rubin, 2019). Dies bedeutet, dass nicht von der gemeinsamen (Posterior-)**Verteilung der observierten Daten auf die der fehlenden Daten geschlossen werden kann**:

$$P(\mathbf{Y}|\mathbf{Y}_{\text{obs}}, \mathbf{R} = 1) \neq P(\mathbf{Y}|\mathbf{Y}_{\text{obs}}, \mathbf{R} = 0)$$

Das impliziert, dass eine Schätzung (Imputation) auf Basis der vorliegenden Werte nicht ohne weiteres möglich ist. Es müssen Annahmen getroffen werden, die ”über die Daten hinaus gehen”.

Was bedeutet das für die Analyse von RCT-Daten?

- **MCAR**: Complete Case-Analysen und andere Ad Hoc-Verfahren führen nicht zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse (aber durchaus zu einem Verlust statistischer Power/“Effizienz”). Die MCAR-Annahme ist typischerweise für RCT-Daten nicht sehr plausibel (Bell et al., 2014). Selbst wenn die MCAR-Annahme zutrifft, können Verfahren wie Multiple Imputation sinnvoll sein, z.B. um Konfidenzintervalle korrekter zu schätzen (s.a. Pedersen et al., 2017).

Was bedeutet das für die Analyse von RCT-Daten?

- **MAR**: Complete Case-Analysen führen zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Verfahren wie Multiple Imputation, Full Information Maximum Likelihood (FIML) oder Mixed-Effect Models (eingeschränkt) können aber genutzt werden, um die MAR-Annahme abzubilden. Werden diese Modelle korrekt angewandt, vermeidet dies gebiaste Ergebnisse und führt zu einem korrekten Miteinbezug der Unsicherheit durch fehlende Werte (→ passende Konfidenzintervalle).

Was bedeutet das für die Analyse von RCT-Daten?

- **MNAR**: Auch Verfahren wie Multiple Imputation (denen nur die observierten Daten zugrunde liegen) können zu Verzerrungen in den Ergebnissen führen. Methoden wie Pattern-Mixture () oder Selektionmodelle () können genutzt werden, um

"[W]e recommend that in trials [...], all data should be used in an analysis that makes a plausible assumption about missing data. Usually this will be a MAR assumption."

Bell et al. (2014)

"The assumption of ignorability is often sensible in practice, and generally provides a natural starting point."

Van Buuren (2018), Kapitel 2.2.6

Second Section

Bulleted Lists

- Element A
- Element B
  - B.1
  - B.2
- Element C

Elements

Typography

```
The theme provides sensible defaults to
\emph{emphasize} text, \alert{accent} parts
or show \textbf{bold} results.

In Markdown, you can also use _emphasize_ and **bold**.
```

becomes

The theme provides sensible defaults to *emphasize* text, accent parts or show **bold** results (Arendt, 1989; Bandersson & Cuijpers, 2009; Smit et al., 2006)

.

In Markdown, you can also use *emphasize* and **bold**.

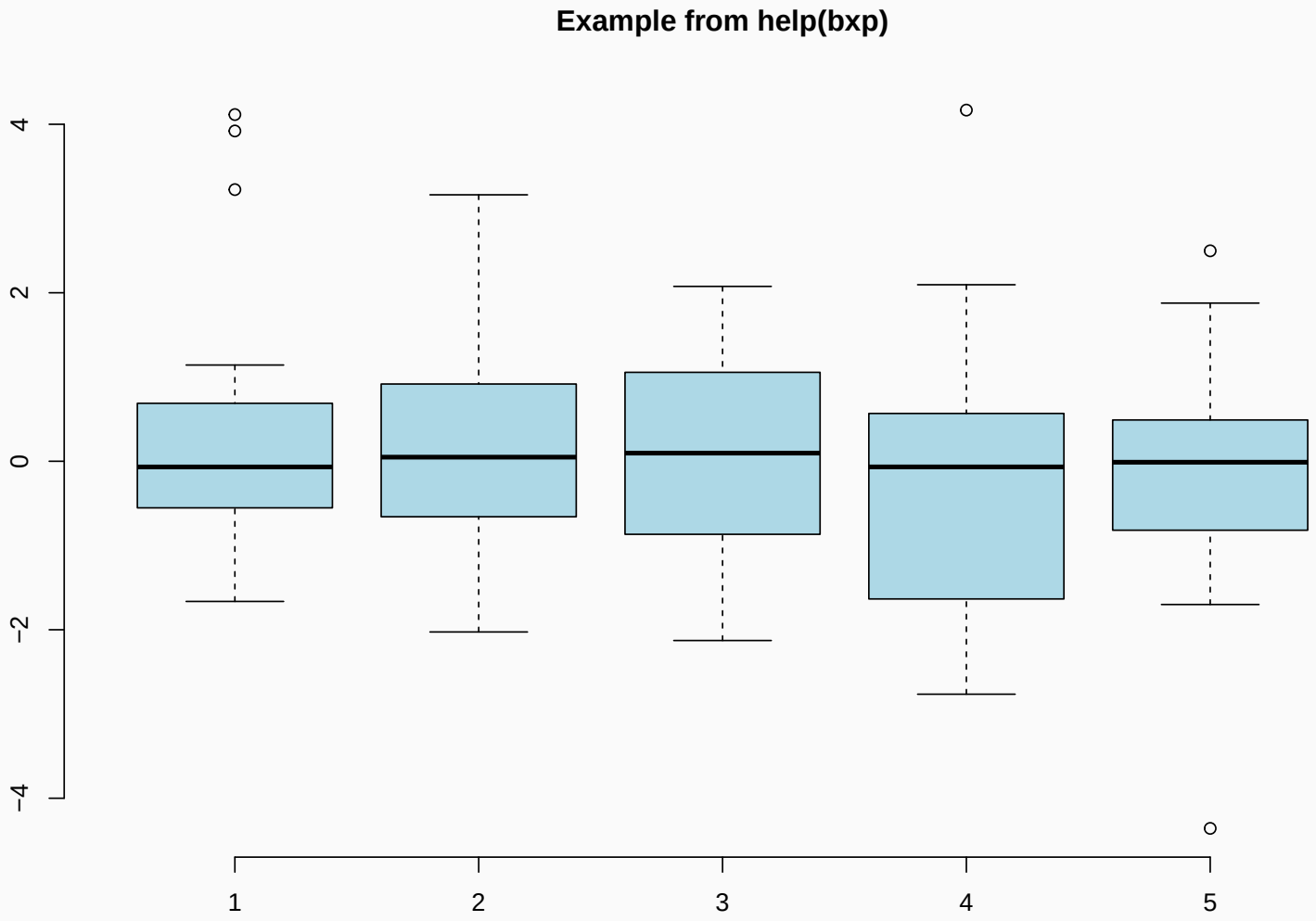
$$e = \lim_{n \to \infty} \left(1 + \frac{1}{n}\right)^n$$

R Figure Example

The following code generates the plot on the next slide (taken from `help(bxp)` and modified slightly):

```
library(stats)
set.seed(753)
bx.p <- boxplot(split(rt(100, 4),
                      gl(5, 20)), plot=FALSE)
bxp(bx.p, notch = FALSE, boxfill = "lightblue",
    frame = FALSE, outl = TRUE,
    main = "Example from help(bxp)")
```

R Figure Example



R Table Example

A simple `knitr::kable` example:

```
knitr::kable(mtcars[1:5, 1:8],
             caption="(Parts of) the mtcars dataset")
```

Table 1: (Parts of) the mtcars dataset

	mpg	cyl	disp	hp	drat	wt	qsec	vs
Mazda RX4	21.0	6	160	110	3.90	2.620	16.46	0
Mazda RX4 Wag	21.0	6	160	110	3.90	2.875	17.02	0
Datsun 710	22.8	4	108	93	3.85	2.320	18.61	1
Hornet 4 Drive	21.4	6	258	110	3.08	3.215	19.44	1
Hornet Sportabout	18.7	8	360	175	3.15	3.440	17.02	0

Using LaTeX Parts: Blocks

As one example of falling back into LaTeX, consider the example of three different block environments are pre-defined and may be styled with an optional background color.

Default

Block content.

Alert

Block content.

Example

Block content.

Resources

For more information:

- See the Metropolis repository for more on Metropolis
- See the RMarkdown repository for more on RMarkdown
- See the binb repository for more on binb
- See the binb vignettes for more examples.

References i

Akl, E. A., Shawwa, K., Kahale, L. A., Agoritsas, T., Brignardello-Petersen, R., Busse, J. W., Carrasco–Labra, A., Ebrahim, S., Johnston, B. C., Neumann, I., & others. (2015). Reporting missing participant data in randomised trials: Systematic survey of the methodological literature and a proposed guide. *BMJ Open*, *5*(12), e008431.

Arendt, H. (1989). *Vom leben des geistes, band 2, das wollen. Aus dem amerikanischen von hermann vetter*. Piper.

Bandersson, G., & Cuijpers, P. (2009). Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: A meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*, *38*(4), 196–205.

Bell, M. L., Fiero, M., Horton, N. J., & Hsu, C.-H. (2014). Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Medical Research Methodology*, *14*(1), 1–8.

Harrer, M., Cuijpers, P., A, F. T., & Ebert, D. D. (2021). *Doing meta-analysis with R: A hands-on guide* (1st ed.). Chapman & Hall/CRC Press.

Little, R. J., & Rubin, D. B. (2019). *Statistical analysis with missing data* (Vol. 793). John Wiley & Sons.

Orchard, T., & Woodbury, M. A. (1972). A missing information principle: Theory and applications. In *Theory of statistics* (pp. 697–716). University of California Press.

References ii

Palmer, M. J., Mercieca-Bebber, R., King, M., Calvert, M., Richardson, H., & Brundage, M. (2018). A systematic review and development of a classification framework for factors associated with missing patient-reported outcome data. *Clinical Trials*, *15*(1), 95–106.

Pedersen, A. B., Mikkelsen, E. M., Cronin-Fenton, D., Kristensen, N. R., Pham, T. M., Pedersen, L., & Petersen, I. (2017). Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clinical Epidemiology*, *9*, 157.

Rubin, D. B. (1976). Inference and missing data. *Biometrika*, *63*(3), 581–592.

Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*, *11*(1), 1–8.

Smit, H., Cuijpers, P., Oostenbrink, J., Batelaan, N., Graaf, R. de, & Beekman, A. (2006). Costs of nine common mental disorders: Implications for curative and preventive psychiatry. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, *9*(4), 193–200.

Sterne, J. A., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., Wood, A. M., & Carpenter, J. R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: Potential and pitfalls. *Bmj*, *338*.

Van Buuren, S. (2018). *Flexible imputation of missing data*. CRC press.

References iii

Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Bulletin of the World Health Organization*, *85*, 867–872.

Wood, A. M., White, I. R., & Thompson, S. G. (2004). Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clinical Trials*, *1*(4), 368–376.