

Bartłomiej Ochyra<sup>1</sup>, Maciej Szewczyk<sup>2</sup>, Adam Przybyłkowski\*

## IDENTIFICATION OF INFORMATION ABOUT ADVERSE DRUG REACTIONS IN LOCAL MEDICAL JOURNALS USING MEDLINE AND EMBASE VERSUS MANUAL FULL TEXT REVIEW

### WYKRYWANIE INFORMACJI O NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁANIACH LEKÓW W KRAJOWYCH CZASOPISMACH MEDYCZNYCH Z WYKORZYSTANIEM MEDLINE I EMBASE W PORÓWNANIU DO RĘCZNEGO PRZEGLĄDU PEŁNEGO TEKSTU CZASOPISM

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Internal Diseases, Medical University of Warsaw  
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>MS Pharm s.r.o., Prague, Czech Republic

MS Pharm s.r.o., Praga, Czechy

\*corresponding author / autor korespondencyjny

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Collecting information about drugs in clinical practice is essential for ongoing risk-benefit analysis of the drug use. Medical literature is an important source of new information on drug safety, in particular for the signal assessment. A signal is an information about a new potentially causal association, or a new aspect of a known association (e.g. change in frequency or severity of the reaction) between a drug and an adverse event (AE).

**AIM OF THE STUDY.** To verify the effectiveness of the identification of adverse drug reaction (ADR) reports published in the local medical literature using MEDLINE and Embase, versus manual full text review of journals.

**MATERIAL AND METHODS.** The study was performed for 20 randomly selected drugs and 84 Polish medical journals and covers a review of 1,576 individual journal issues with 20,146 articles. Retrospective analysis of literature reports collected during manual full text review was performed and compared to the outcome of database search.

**RESULTS.** ADRs for analyzed drugs were identified only in 17 out of 84 journals, as a result of which 66 reports were analyzed. The majority of reports (55%) were found in local non-indexed journals. Three reports originated from journals indexed in MEDLINE and 9 reports from journals indexed in Embase were not found in these databases because databases do not fully cover conference abstracts and journal supplements. Moreover, while using databases for ADR report search there is a risk of missing up to 30% of ADR reports. The average gap between article publication date and database entry was 119 days.

**CONCLUSIONS.** We verified that the effectiveness of the identification of ADR reports published in the local medical literature is more accurate based on manual full text review than by searching in bibliographic databases.

**Keywords:** *drug safety evaluation, medical literature monitoring, risk-benefit analysis, signal management*

#### STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Zbieranie informacji o lekach w praktyce klinicznej, ma istotne znaczenie dla ciągłej analizy korzyści i ryzyka stosowania leku. Literatura medyczna jest ważnym źródłem nowych informacji na temat bezpieczeństwa leków, w szczególności dla oceny tzw. sygnałów. Sygnał to informacja na temat nowego, potencjalnego związku przyczynowego lub nowego aspektu znanego związku (np. zmiana częstości czy ciężkości reakcji) pomiędzy lekiem a zdarzeniem niepożądanym.

**CEL PRACY.** Weryfikacja skuteczności wykorzystania MEDLINE i Embase w porównaniu do ręcznego przeglądu pełnego tekstu czasopism, w wykrywaniu zgłoszeń dotyczących niepożądanych działań leków (NDL) publikowanych w krajowych czasopismach medycznych.

**MATERIAŁ I METODY.** Badanie zostało przeprowadzone dla 20 losowo wybranych leków i 84 polskich czasopism medycznych. Zweryfikowano 1 576 pojedynczych numerów czasopism zawierających 20 146 artykułów. Zidentyfikowano zgłoszenia niepożądanych działań leków, przeszukując pełne teksty czasopism i porównano uzyskane rezultaty z wynikami przeszukiwania baz danych MEDLINE i Embase.

**WYNIKI.** Dla analizowanych leków, informacja o NDL została zidentyfikowana w 17 z 84 czasopism, w wyniku czego dokonano analizy 66 zgłoszeń. Większość zgłoszeń (55%) została opublikowana w czasopismach krajowych, nieindeksowanych w bazach MEDLINE i Embase. Trzy zgłoszenia z czasopism indeksowanych w MEDLINE i 9 zgłoszeń z czasopism indeksowanych w Embase, nie zostały znalezione w tych bazach danych, ponieważ wspomniane bazy nie pokrywają wszystkich abstraktów z konferencji i suplementów do czasopism. Podczas korzystania z baz danych do wyszukiwania zgłoszeń NDL, istnieje ryzyko pominięcia do 30% zgłoszeń. Średnia różnica między datą publikacji artykułu a dodaniem go do bazy danych wyniosła 119 dni.

**WNIOSKI.** Skuteczność wykrywania zgłoszeń NDL, publikowanych w krajowych czasopismach medycznych jest większa na podstawie ręcznego przeglądu pełnotekstowego niż na podstawie przeszukiwania baz bibliograficznych.

**Słowa kluczowe:** ocena bezpieczeństwa leków, monitorowanie czasopism medycznych, analiza ryzyka i korzyści, zarządzanie sygnałami

## INTRODUCTION

During daily clinical practice, physicians decide if the benefit of the pharmacological treatment clearly outweighs the risk, taking into account different factors such as patient medical history, comorbidities, concomitant drugs and information provided in summary of product characteristics (SmPC). The marketing authorisation holder (MAH) should ensure that the product information is kept up to date with the current scientific knowledge. Collecting information about drugs after their registration, performed in everyday clinical practice is crucial for ongoing risk-benefit analysis of the drug use (1-5).

Medical journals publish clinical studies results, case series and case reports descriptions which contain valuable information on adverse drug reactions (ADRs). Therefore, the medical literature is regarded as an important source of new information on drug safety. According to the guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI, MAHs i.e. pharmaceutical companies are expected to perform a literature review of widely used reference databases (e.g., MEDLINE, Embase or Excerpta Medica) at least once a week. The MAHs should ensure that the literature review includes the use of reference databases that contain the largest reference of articles in relation to the their medicinal product properties. Moreover, MAHs should monitor medical literature in local journals in countries where their medicinal products are available on the market. Literature searches should be conducted by MAH for all products with a marketing authorisation, irrespective of commercial status, which means that literature searching should start on submission of a marketing

## WPROWADZANIE

Lekarze każdego dnia swojej pracy, decydują czy korzyści z leczenia farmakologicznego wyraźnie przewyższają ryzyko, biorąc pod uwagę różne czynniki, takie jak historia choroby pacjenta, choroby współistniejące, stosowane leki oraz informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku, powinien zapewnić aktualizację informacji o produkcie, zgodnie z aktualną wiedzą. Zbieranie informacji o lekach po ich rejestracji, dokonywane w codziennej praktyce klinicznej ma kluczowe znaczenie dla ciągłej analizy korzyści i ryzyka stosowania leków (1-5).

Czasopisma medyczne, publikują wyniki badań klinicznych, opisy serii przypadków i opisy przypadków, które zawierają cenne informacje na temat niepożądanych działań leków (NDL). Dlatego czasopisma medyczne są uważane za ważne źródło nowych informacji na temat bezpieczeństwa leków. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dobrych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *guidelines on good pharmacovigilance practices*, GVP) opisanych w Module VI, podmioty odpowiedzialne, czyli firmy farmaceutyczne, powinny przynajmniej raz w tygodniu dokonywać przeglądu piśmiennictwa przy pomocy powszechnie używanych referencyjnych baz danych (np. MEDLINE, Embase lub Excerpta Medica). Podmioty odpowiedzialne powinny zapewnić, aby przegląd czasopism obejmował korzystanie z takich baz danych, które zawierają najwięcej informacji na temat produktu leczniczego. Ponadto podmioty odpowiedzialne powinny monitorować lokalne czasopisma medyczne w krajach, w których produkty lecznicze są dostępne na ryn-

authorisation application and continue while the authorisation is active (6). The aim of this study was to verify the effectiveness of the identification of ADR reports published in the local medical literature using MEDLINE and Embase, versus a manual full text review of journals.

## MATERIAL AND METHODS

The study was performed for 20 randomly selected drugs authorised via central procedure by the European Medicines Agency (EMA) within the last 10 years. Eighty-four Polish medical journals were selected for analysis based on criteria recommended by the Polish Society of Pharmacovigilance (7).

The study period covers three years from 01.01.2018 to 31.12.2020 and 1,576 individual journal issues with 20,146 articles. Analysis of ADR literature reports for selected drugs (hereafter ‘reports’) collected during manual full text review of journals was performed and then compared to the outcome of a database search in MEDLINE and Embase.

The following features characterising the reports were analysed: literature report type (case – i.e. article describing an identifiable patient and study – i.e. article describing a group subject who experienced ADRs but is not identifiable; review, reprints, and cited reports were excluded from the analysis), seriousness (serious or non-serious), publication language (Polish and/or English), journal impact factor (IF), affiliation to scientific society, indexing in bibliographic database (MEDLINE and Embase), indexing precision MEDLINE and Embase (citation not found in database despite the journal being indexed in the database; full indexing of the report (drug name and ADR indexing); partial indexing of the report (only drug name indexing); captured (citation presented but no drug indexing), timespan between journal publication and MEDLINE or Embase database entry – if relevant.

## RESULTS

### Description of the journals.

Of the 84 Polish medical journals selected, 8 were indexed both in MEDLINE and Embase, 3 journals were indexed in MEDLINE only, 12 journals were indexed in Embase only, 61 journals were not indexed either in MEDLINE or in Embase. During manual full text review, ADRs for analysed drugs were identified in 17 (20.24%) different journals (7 of them were indexed in MEDLINE and Embase, 2 of them were indexed in Embase only, 8 of them were not indexed). Sixty-seven (79.76%) journals have not published ADRs for analysed drugs (Table 1).

ku. Podmiot odpowiedzialny powinien prowadzić przeszukiwanie czasopism, dla wszystkich produktów, dla których posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, niezależnie od ich statusu handlowego, co oznacza, że proces przeszukiwania czasopism powinien rozpocząć się po złożeniu wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i być kontynuowany przez cały okres ważności pozwolenia (6).

Celem pracy była weryfikacja skuteczności wykorzystania MEDLINE i Embase w porównaniu do ręcznego przeglądu pełnego tekstu czasopism w wykrywaniu zgłoszeń dotyczących niepożądanych działań leków publikowanych w krajowych czasopismach medycznych.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono dla 20 losowo wybranych leków dopuszczonych w procedurze centralnej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w ciągu ostatnich 10 lat. Do analizy wybrano 84 polskie czasopisma medyczne w oparciu o kryteria zalecane przez Polskie Towarzystwo Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PTBFarm) (7).

Okres badania obejmował trzy lata od 01.01.2018 do 31.12.2020, w tym czasie opublikowano 1 576 pojedynczych numerów czasopism zawierających 20 146 artykułów. Przeprowadzono analizę zgłoszeń literaturowych dotyczących NDL dla wybranych leków (dalej „zgłoszenie”) zebranych podczas ręcznego przeglądu pełnotekstowego czasopism, a następnie porównano je z wynikami przeszukiwania baz danych w MEDLINE i Embase.

Analizie poddano następujące cechy charakteryzujące zgłoszenia: rodzaj zgłoszenia z literatury (przypadek – czyli artykuł opisujący możliwego do zidentyfikowania pacjenta oraz badanie – czyli artykuł opisujący grupę uczestników badania, którzy doświadczyli NDL, ale są niemożliwi do zidentyfikowania; recenzje, przedruki i doniesienia cytowane zostały wyłączone z analizy), ciężkość (ciężki lub nieciężki), język publikacji (polski i/lub angielski), wskaźnik oddziaływania (ang. *Impact Factor*, IF), przynależność do towarzystwa naukowego, indeksacja w bazie bibliograficznej (MEDLINE i Embase), precyzja indeksowania MEDLINE i Embase (nie znaleziono cytowania w bazie, pomimo indeksowania czasopisma w bazie; pełne indeksowanie zgłoszenia (nazwa leku i indeksowanie informacji o NDL); częściowe indeksowanie zgłoszenia (tylko indeksowanie nazwy leku); cytowanie zawarte w bazie (ale bez indeksowania nazwy leku), przedział czasowy między publikacją czasopisma a wpisem do bazy danych MEDLINE lub Embase – jeśli dotyczy.

Table 1. Medical journals indexation

Tabela 1. Indeksacja badanych czasopism medycznych

Group	Indexation	Number of journals (%)
Journals selected for the manual full text-review	Non-indexed	61 (72.62)
	Indexed in MEDLINE only	3 (3.57)
	Indexed in Embase only	12 (14.29)
	Indexed in MEDLINE and Embase	8 (9.52)
Journals which were sources of reports (ADRs for analysed drugs)	Non-indexed	8 (47.06)
	Indexed in Embase only	2 (11.76)
	Indexed in MEDLINE and Embase	7 (41.18)

ADR Adverse Drug Reaction

### Description of reports.

Eighty-four reports were identified during manual full text review. After exclusion of reports originating from review articles, reprints, cited sources – 66 reports were finally analysed. Thirty reports (45.45%) originated from journals indexed in bibliographic databases (MEDLINE or Embase) and 36 (54.55%) comes from non-indexed journals i.e. not available in these databases. Thirteen reports (19.70%) were classified as serious and 53 (80.30%) as non-serious (Table 2).

### WYNIKI

#### Opis czasopism.

Spośród 84 wybranych polskich czasopism medycznych, 8 było indeksowanych zarówno w MEDLINE, jak i Embase, 3 czasopisma były indeksowane tylko w MEDLINE, 12 czasopism było indeksowanych tylko w Embase, 61 czasopism nie było indeksowanych ani w MEDLINE, ani w Embase. Podczas ręcznego przeglądu pełnotekstowego, NDL dla analizowanych leków zostały zidentyfikowane w 17 (20,24%) różnych czaso-

Table 2. Characteristics of ADR reports

Tabela 2. Charakterystyka zgłoszeń dotyczących NDL

Drug	EURD	Total reports (%)	Indexed journals		Non-Indexed journals	
			SADR	ADR	SADR	ADR
abiraterone	2011-04-28	5 (7.58)	1	0	0	4
brentuximab vedotin	2011-08-19	3 (4.55)	1	1	0	1
bupivacaine	2011-10-28	4 (6.06)	0	4	0	0
canagliflozin	2013-03-29	3 (4.55)	1	0	0	2
dabrafenib	2013-08-26	10 (15.15)	0	1	2	7
daratumumab	2015-11-16	0 (0.00)	0	0	0	0
dasabuvir	2015-01-15	2 (3.03)	1	1	0	0
dexmedetomidine	2011-09-16	1 (1.52)	0	0	0	1
enoxaparin	2016-09-15	5 (7.58)	2	1	0	2
glecaprevir + pibrentasvir	2017-07-26	1 (1.52)	1	0	0	0
ibrutinib	2013-11-13	2 (3.03)	0	1	0	1
ixekizumab	2016-03-22	1 (1.52)	0	0	1	0
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	2015-01-15	2 (3.03)	1	1	0	0
osimertinib	2015-11-13	1 (1.52)	0	1	0	0
ribociclib	2017-03-13	8 (12.12)	0	1	0	7
ruxolitinib	2012-08-23	5 (7.58)	1	4	0	0
sacubitril + valsartan	2015-07-07	4 (6.06)	0	3	0	1
secukinumab	2014-12-26	1 (1.52)	0	1	0	0
trametinib	2014-05-29	7 (10.61)	0	0	1	6
venetoclax	2016-12-05	1 (1.52)	0	1	0	1
TOTAL		66 (100)	9	21	4	32

EURD European Union reference date, SADR Serious Adverse Drug Reaction, ADR Adverse Drug Reaction

There were 56 case reports and 10 study reports. The vast majority of reports (90.91%) were written in English. Fifty reports were identified in journals without impact factor and almost all of them (98.48%) have a scientific society affiliation (Table 3).

#### Efficiency of reports retrieval from Polish journals indexed in MEDLINE and Embase.

Three out of 20 (3/20; 15.00%) reports identified during manual full text review of journals indexed in MEDLINE were not found in MEDLINE during a search of this database. These 3 reports originate from conference abstracts. For 9 out of 30 (9/30; 30.00%) reports identified during manual full text review of journals indexed in Embase, were not found in Embase during a search of this database. Six originated from journal supplements and 3 reports originate from conference abstracts (3 of them were not found also in MEDLINE). Eleven out of 17 (11/17; 64.71%) identified reports were fully indexed (drug name and ADR indexing) in MEDLINE and 16 (16/21; 76.19%) reports in Embase. Only 1 (1/17; 5.88%) report in MEDLINE and 3 (3/21; 14.29%) reports in Embase were partly indexed (only drug name indexing). Citation was captured (citation presented in bibliographic database but no drug indexing) for 5 (29.41%) reports in MEDLINE and 2 (9.52%) reports in Embase.

In 5 (29.41%) reports, the drug was indexed only in the MEDLINE thesaurus as Medical Subject Headings (MeSH) term and for 1 (3.33%) report only in the Embase thesaurus as Emtree term without any other presence in the abstract or title of the bibliographic database record. One (5.88%) report in MEDLINE and 3 (14.29%) reports in Embase (2 other reports than in MEDLINE) would be not retrieved during database search if the search strategy used both drug

pismach (7 z nich było indeksowanych w MEDLINE i Embase, 2 z nich były indeksowane tylko w Embase, 8 z nich nie było indeksowanych). Sześćdziesiąt siedem (79,76%) czasopism nie opublikowało NDL dla analizowanych leków (Tabela 1).

#### Opis zgłoszeń.

Podczas ręcznego przeglądu czasopism zidentyfikowano 84 zgłoszenia. Po wykluczeniu zgłoszeń pochodzących z artykułów przeglądowych, przedruków, cytowanych źródeł – ostatecznie przeanalizowano 66 zgłoszeń. Trzydzieści zgłoszeń (45,45%) pochodziło z czasopism indeksowanych w bazach bibliograficznych (MEDLINE lub Embase), a 36 (54,55%) z czasopism nieindeksowanych, czyli niedostępnych w tych bazach. Trzydzieści zgłoszeń (19,70%) zostało sklasyfikowanych jako ciężkie, a 53 (80,30%) jako nieciężkie (Tabela 2).

Zidentyfikowano 56 opisów przypadków i 10 zgłoszeń z badań. Zdecydowana większość zgłoszeń (90,91%) została napisana w języku angielskim. W czasopismach bez wskaźnika oddziaływania, zidentyfikowano 50 zgłoszeń i prawie wszystkie (98,48%) miały afiliację towarzystwa naukowego (Tabela 3).

#### Skuteczność wyszukiwania zgłoszeń z polskich czasopism indeksowanych w MEDLINE i Embase.

Trzy z 20 (3/20; 15,00%) zgłoszeń, znalezionych w trakcie ręcznego przeglądu pełnego tekstu czasopism indeksowanych w MEDLINE, nie zostało odnalezionych w MEDLINE w trakcie przeszukiwania tej bazy danych. Wspomniane 3 zgłoszenia pochodzą z abstraktów konferencyjnych. W przypadku 9 z 30 (9/30; 30,00%) zgłoszeń, znalezionych w trakcie ręcznego przeglądu pełnego tekstu czasopism indeksowanych w Embase, nie zostały odnalezione w Embase w trakcie przeszukiwania tej bazy danych. Sześć pochodziło z dodatków do czasopism, a 3 zgłoszenia z abstraktów konferencyjnych (3 z nich nie zostały odnalezione rów-

Table 3. Bibliometric characteristics of ADR reports

Tabela 3. Charakterystyka bibliometryczna zgłoszeń dotyczących NDL

Group	Value	Number of reports (%)
Literature report type	Case	56 (84.85)
	Study	10 (15.15)
Article language	English	60 (90.91)
	Polish	6 (9.09)
Journal impact factor	With Impact Factor	16 (24.24)
	Without Impact Factor	50 (76.76)
Affiliation to scientific society	Yes	65 (98.48)
	No	1 (1.52)
Indexation in bibliographic database	Non-indexed	36 (54.55)
	Indexed in Embase only	10 (15.15)
	Indexed in MEDLINE and Embase	20 (30.30)

name and ADR terms. Moreover 5 (29.41%) reports in MEDLINE and 2 (9.52%) reports in Embase would be not retrieved even if the search strategy used the drug name only (Figure 1).

For 64.71% reports, the drug name was indexed as MeSH term whilst this information was available in the article title for 47.06% of reports, and in the abstract for 17.65% reports. For 85.71% reports, the drug name was indexed as Emtree term whilst this information was in the article title for 47.62% reports available, and in the abstract for 23.81% reports. For 58.85% reports ADR was indexed in the MEDLINE thesaurus, whilst this information was available in the article title for 64.71% of reports and in the abstract for 17.65% of reports. For 80.95% of reports, the ADR was indexed in the Embase thesaurus, whilst this information was available in the article title for 38.10% of reports and in the abstract for 23.81% of reports (Table 4).

**Date gap between article publication and database entry.**

The average gap between article publication date and entry database was 119 days. Twelve (57.14%)

niez w MEDLINE). Jedenaście spośród 17 znalezionych (11/17; 64,71%) zgłoszeń zostało w pełni zindeksowanych (indeksowanie nazwy leku i indeksowanie informacji o NDL) w MEDLINE i 16 (16/21; 76,19%) zgłoszeń w Embase. Tylko 1 (1/17; 5,88%) zgłoszenie w MEDLINE i 3 (3/21; 14,29%) zgłoszenia w Embase zostały częściowo zindeksowane (tylko indeksowanie nazw leków). Znaleziono cytowanie (cytowanie dostępne w bibliograficznej bazie danych, ale bez indeksowania nazwy leku) dla 5 (29,41%) zgłoszeń w MEDLINE i 2 (9,52%) zgłoszeń w Embase.

W 5 (29,41%) zgłoszeniach, nazwa leku była indeksowana tylko w słowniku MEDLINE jako termin Medical Subject Headings (MeSH), a w 1 (3,33%) raporcie tylko w słowniku Embase jako termin Emtree bez jakiegokolwiek informacji w streszczeniu lub tytule rekordu w bibliograficznej bazie danych. Jedno (5,88%) zgłoszenie w MEDLINE i 3 (14,29%) zgłoszenia w Embase (2 inne zgłoszenia niż w MEDLINE) nie zostałyby znalezione podczas przeszukiwania bazy danych, gdyby strategia wyszukiwania wykorzystywała zarówno nazwę leku, jak i informacje o NDL. Co więcej, 5

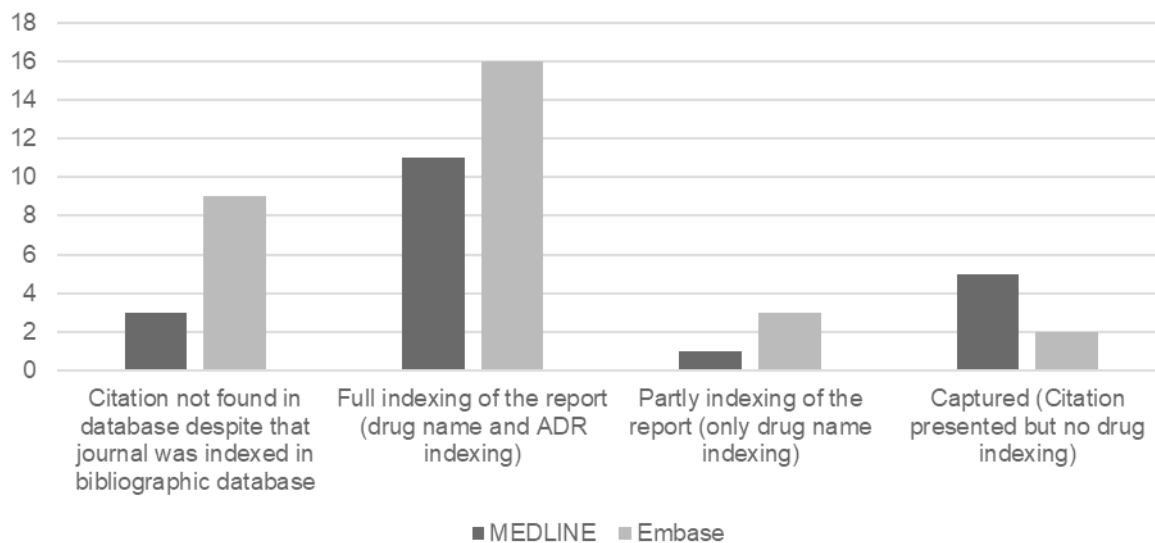


Figure 1. Number of ADR reports against indexing precision

Rycina 1. Liczba raportów NDL z uwzględnieniem precyzji indeksowania

Table 4. Drug name and ADR identification in MEDLINE and Embase

Tabela 4. Wykrywanie nazwy leku i NDL w MEDLINE i Embase

Type of information	Number of reports (%) indexed in MEDLINE from 17 (100%) found reports			Number of reports (%) indexed in Embase from 21 (100%) found reports		
	Title	Abstract	Database thesaurus	Title	Abstract	Database thesaurus
Drug name identification	8 (47.06)	3 (17.65)	11 (64.71)	10 (47.62)	5 (23.81)	18 (85.71)
ADR identification	11 (64.71)	3 (17.65)	10 (58.85)	8 (38.10)	5 (23.81)	17 (80.95)

ADR Adverse drug reaction

reports were entered earlier to Embase than to MEDLINE, on average by 128 days.

## DISCUSSION

On the basis of the conducted analysis, we verified that the effectiveness of the identification of ADR reports published in local medical literature is more accurate based on manual full text review than by searching in bibliographic databases. In the data set we analysed, bibliographic database searches for ADR reports resulted in miss rate of up to 30% of reports published in journals indexed in MEDLINE and Embase.

Abstracts from major scientific meetings are indexed and available in some databases, but posters and communications are rarely available from this source (6). Conference abstracts are published primarily in journal supplements. These supplements are generally not indexed in MEDLINE. Since 2009, Embase has covered conference abstracts published in journal supplements, but content of these abstracts are indexed using automated procedures. Each record is indexed by automatic indexing where articles are indexed with Emtree terms selected by an algorithm which is applied to the text of the title, the abstract (if present) and author keywords (if present) (8).

In the analyzed data, 3 out of 20 (15.00%) reports originating from journals indexed in MEDLINE and 9 out of 30 (30.00%) reports originating from journals indexed in Embase were not found in these databases. This highlights that safety information published in these types of publication can be missed during searches in bibliographic databases.

Based on the result of our analysis, we can conclude that by using a database search strategy for ADR reports mining, there is risk of missing up to 30% of reports due to imperfect indexing in bibliographic databases. Precise ADR and drug name indexing is crucial for performing effective literature review in scientific databases. During our study 64.71% reports were fully indexed (drug name and ADR indexing) in MEDLINE and 76.19% reports in Embase. One (5.88%) report in MEDLINE and 3 (14.29%) reports in Embase (2 reports other than in MEDLINE) would be not retrieved during database search if the search strategy used both drug name and ADR terms. Moreover 5 (29.41%) reports in MEDLINE and 2 (9.52%) reports in Embase would be not retrieved even if the search strategy used the drug name only. Our results differ from those specified by Impicciatore et al., who analysed 100 literature reports from a company database. They identified a suspected adverse reaction in the title of the report in 96% of cases, and the generic name of the suspect drug in 95%. Moreover, the generic name of the suspect drug

(29,41%) zgłoszeń w MEDLINE i 2 (9,52%) zgłoszenia w Embase nie zostałyby znalezione, nawet jeśli w strategii wyszukiwania zastosowano by tylko nazwy leku (Rycina 1).

W przypadku 64,71% zgłoszeń, nazwa leku została zindeksowana jako termin MeSH, podczas gdy informacje te były dostępne w tytule artykułu w 47,06% zgłoszeń oraz w streszczeniu w przypadku 17,65% zgłoszeń. W przypadku 85,71% zgłoszeń nazwa leku została zindeksowana jako termin Emtree, podczas gdy informacja ta była w tytule artykułu dla 47,62% dostępnych zgłoszeń oraz w streszczeniu dla 23,81% zgłoszeń. Dla 58,85% zgłoszeń informacja o NDL była indeksowana w słowniku MEDLINE, podczas gdy w tytule artykułu w 64,71% zgłoszeń oraz w streszczeniu dla 17,65% zgłoszeń. W przypadku 80,95% zgłoszeń, informacja o NDL została zindeksowana w słowniku Embase, podczas gdy informacja ta była dostępna w tytule artykułu w 38,10% zgłoszeń oraz w streszczeniu dla 23,81% zgłoszeń (Tabela 4).

### **Różnica czasu między publikacją artykułu a wpisem do bazy danych.**

Średnia różnica między datą publikacji artykułu a wpisem do bazy danych wyniosła 119 dni. Dwanaście (57,14%) zgłoszeń zostało wprowadzonych do Embase wcześniej niż do MEDLINE, średnio o 128 dni.

## DYSKUSJA

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że skuteczność identyfikacji zgłoszeń NDL, publikowanych w krajowych czasopismach medycznych jest bardziej dokładna na podstawie ręcznego przeglądu pełnotekstowego niż na podstawie przeszukiwania baz bibliograficznych. W analizowanym przez nas zbiorze danych, przeszukiwanie bibliograficznych baz danych w poszukiwaniu zgłoszeń NDL skutkowało ryzykiem pominięcia informacji sięgającym 30% zgłoszeń opublikowanych w czasopismach indeksowanych w bazach MEDLINE lub Embase.

Streszczenia z najważniejszych spotkań naukowych są indeksowane i dostępne w niektórych bazach danych, ale plakaty i komunikaty są rzadko dostępne z tego źródła (6). Streszczenia konferencji są publikowane głównie w dodatkach do czasopism. Dodatki do czasopism na ogół nie są indeksowane w MEDLINE. Od 2009 r. Embase obejmuje streszczenia z konferencji publikowane w suplementach do czasopism (dodatkowych wydaniach), ale treść tych suplementów jest indeksowana przy użyciu zautomatyzowanych procedur. Każdy rekord jest indeksowany automatycznie poprzez algorytm, który wybiera odpowiednie terminy Emtree na podstawie tytułu, streszczenia (jeśli występuje) i słów kluczowych autora (jeśli są obecne) (8).

and the adverse reaction were always reported in the abstract (9).

When constructing a search for pharmacovigilance, the highest recall for a search would be to enter the medicinal product name and active substance name (in all their variants) only. In practice, additional indexing terms and text are added to increase precision and to reduce the search result to return records that are of relevance to pharmacovigilance (6). Our study results indicate that in order to ensure effective ADR reports identification, all records in bibliographic databases should be indexed manually by biomedically trained indexers based on full texts of articles.

More than a half of reports from the analysis, originated from journals non-indexed in bibliographic databases (MEDLINE or Embase). In our previous study, we showed that 88.42% of ADR reports in the literature available in EudraVigilance were created based on medical journals indexed in Embase or MEDLINE or EBSCO (IPA/AMED) (10). These results indicate that local non-indexed journals contain relevant safety information and that a large amount of this data can be missed if the MAH performs medical literature monitoring based on literature review in bibliographic databases only.

In our study, almost all reports (90.91%) came from articles written in English. In non-English speaking countries there are published many non-English journals not indexed in bibliographic databases, while, for example, in Embase there is about 11% of non-English journals (11, 12). It is worth adding that if an article is published in a language other than English, the bibliographic databases do not index a full text content. For such articles, the indexers use the English title and abstract (if present) (8).

Almost all reports (98.48%) were identified in journals with affiliation to scientific society. Journals indexed in bibliographic databases constituted only 27.23% of analysed journals while 44.44% of them had journal impact factor. In the aforementioned 27.23% of indexed journals were published 45.45% of identified reports for the analysed drugs. Journals with impact factor were the source of 16 (24.24%) reports. It is worth to add, that out of 13 SADR identified in indexed and non-indexed journals, 9 of them (69.23%) were identified in the indexed journals. Moreover 46.15% of SADR were identified in journals with impact factor. This result confirms that both indexed and non-indexed journals are sources of relevant safety information, despite the fact that healthcare professionals prefer to publish in journals with impact factor (13, 14).

Twelve (57.14%) reports were entered faster to Embase than to MEDLINE, on average by 128 days. The average gap between article publication date and

W analizowanym materiale 3 z 20 (15,00%) zgłoszeń pochodzących z czasopism indeksowanych w MEDLINE i 9 z 30 (30,00%) zgłoszeń pochodzących z czasopism indeksowanych w Embase nie znaleziono w tych bazach. Podkreśla to, że informacje dotyczące bezpieczeństwa leków publikowane w tego typu publikacjach mogą zostać pominięte podczas przeszukiwania baz bibliograficznych.

Na podstawie wyników naszej analizy, możemy stwierdzić, że stosując strategię przeszukiwania baz danych do wyszukiwania zgłoszeń NDL, istnieje ryzyko pominięcia do 30% zgłoszeń z powodu niepełnego indeksowania w bazach bibliograficznych. Precyzyjne indeksowanie informacji o NDL i nazwie leku ma kluczowe znaczenie dla skutecznego przeglądu czasopism w bibliograficznych bazach danych. W naszym badaniu 64,71% zgłoszeń było w pełni zindeksowanych (nazwa leku i informacja o NDL) w MEDLINE i 76,19% zgłoszeń w Embase. Jedno (5,88%) zgłoszenie w MEDLINE i 3 (14,29%) zgłoszenia w Embase (2 zgłoszenia inne niż MEDLINE) nie zostałyby znalezione podczas przeszukiwania bazy danych, gdyby w strategii wyszukiwania użyto zarówno nazwy leku, jak i informacji o NDL. Ponadto 5 (29,41%) zgłoszeń w MEDLINE i 2 (9,52%) zgłoszenia w Embase nie zostałyby znalezione, nawet jeśli w strategii wyszukiwania użyto by tylko nazwy leku. Nasze wyniki różnią się od tych wskazanych przez Impicciatore et al., który przeanalizował 100 zgłoszeń literaturowych z firmowej bazy danych. W tytule zgłoszenia zidentyfikowali podejrzaną działanie niepożądane w 96% przypadków, a nazwę generyczną podejrzanego leku w 95%. Ponadto w streszczeniu, zawsze podawano nazwę generyczną podejrzanego leku i działanie niepożądane (9).

Przy konstruowaniu wyszukiwania na potrzeby nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, najwyższą czułość wyszukiwania uzyskuje się wprowadzając tylko nazwy produktu leczniczego i nazwy substancji czynnej (we wszystkich ich wariantach). W praktyce dodawane są dodatkowe terminy i słowa kluczowe, aby zwiększyć precyzję i ograniczyć wyniki wyszukiwania do zwracanych rekordów, które mają znaczenie dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (6). Wyniki naszych badań wskazują, że w celu zapewnienia skutecznej identyfikacji zgłoszeń NDL, wszystkie rekordy w bibliograficznych bazach danych, powinny być indeksowane ręcznie przez przeszkolony medyczny personel, na podstawie pełnych tekstów artykułów.

Ponad połowa zgłoszeń w analizowanym materiale pochodziła z czasopism nieindeksowanych w bazach bibliograficznych (MEDLINE lub Embase). W poprzednim badaniu wykazaliśmy, że 88,42% zgłoszeń literaturowych dostępnych w bazie EudraVigilance zostało utworzonych na podstawie czasopism medycznych indeksowanych w Embase lub MEDLINE lub EBSCO



entry date to one of the analysed bibliographic databases was 119 days. Delays of indexation in the bibliographic databases can be a relevant factor influencing signal detection delays. Our finding is consistent with other authors findings regarding significant delays in article indexing in bibliographic databases (15-18).

Our study confirms the hypothesis that a literature review should include the use of bibliographic databases and monitoring of full text articles from local medical journals. Both methods have some advantages and limitations, but neither of them should be used as a standalone system. The combination of both is necessary for the adequate assessment of a drug's safety. The MAH should establish the most relevant source of published literature considering the limitations of both systems.

The presented analysis suffers from some limitations, as it was performed based on a limited amount of data, which could influence the findings of the study.

## CONCLUSIONS

Selection of journals is crucial for drug safety monitoring based on data presented in medical literature. The effectiveness of the identification of ADR reports published in local medical literature is higher based on manual full text review than by searching in bibliographic databases. During literature review of bibliographic databases there is a risk of missing up to 30% of reports, mostly presented in journal supplements or conference materials. Moreover, there is risk of missing up to 30% of reports due to improper drug name indexing or defective search strategy. Fully indexed publications in bibliographic databases are available later than their publication in journals, which can cause a delay in the collection of safety information identification.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding information

The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

(IPA/AMED) (10). Wyniki te wskazują, że krajowe czasopisma nieindeksowane zawierają istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa i że duża ilość tych danych może zostać pominięta, jeśli podmiot odpowiedzialny przeprowadzi monitorowanie czasopism medycznych wyłącznie na podstawie przeglądu czasopism w bazach bibliograficznych.

W naszym badaniu prawie wszystkie zgłoszenia (90,91%) pochodziły z artykułów napisanych w języku angielskim. W krajach nieanglojęzycznych, wydawane są czasopisma lokalne publikowane w językach innych niż angielski, nieindeksowane w bazach bibliograficznych, w Embase jest około 11% czasopism nieanglojęzycznych (11, 12). Warto dodać, że jeśli artykuł jest opublikowany w języku innym niż angielski, w bazach bibliograficznych nie indeksuje się jego treści pełnotekstowej. W przypadku takich artykułów, indeksowane są tylko informacje zawarte w tytule i streszczeniu przygotowanym w języku angielskim (jeśli są dostępne) (8).

Prawie wszystkie zgłoszenia (98,48%) zostały zidentyfikowane w czasopismach posiadających afiliację towarzystwa naukowego. Czasopisma indeksowane w bazach bibliograficznych stanowiły jedynie 27,23% analizowanych czasopism, a 44,44% z nich posiadało wskaźnik oddziaływania. We wspomnianych 27,23% indeksowanych czasopismach, opublikowano 45,45% zidentyfikowanych zgłoszeń dla analizowanych leków. Czasopisma ze wskaźnikiem oddziaływania były źródłem tylko 16 (24,24%) zgłoszeń. Warto jednak podkreślić, że z puli 13 ciężkich działań niepożądanych zidentyfikowanych łącznie w czasopismach indeksowanych jak i nieindeksowanych, aż 9 (69,23%) znaleziono w tej pierwszej grupie. Ponadto 46,15% ciężkich działań niepożądanych znaleziono w czasopismach ze wskaźnikiem oddziaływania. Wynik ten potwierdza, że zarówno indeksowane, jak i nieindeksowane czasopisma są źródłem istotnych informacji o bezpieczeństwie, mimo że pracownicy służby zdrowia wolą publikować w czasopismach ze współczynnikiem wpływu (13, 14).

Dwanaście (57,14%) zgłoszeń zostało wprowadzonych szybciej do Embase niż do MEDLINE, średnio o 128 dni. Średnia różnica między datą publikacji artykułu a datą wpisu do jednej z analizowanych baz bibliograficznych wyniosła 119 dni. Opóźnienia indeksacji w bazach bibliograficznych mogą być istotnym czynnikiem wpływającym na opóźnienia w wykrywaniu sygnałów. Nasza obserwacja jest zgodna z wynikami analiz innych autorów, dotyczącymi znaczących opóźnień w indeksowaniu artykułów w bazach bibliograficznych (15-18).

Nasze badanie potwierdza hipotezę, że przegląd czasopism powinien obejmować korzystanie z baz bibliograficznych oraz monitorowanie artykułów pełnotekstowych z krajowych czasopism medycznych. Obie metody mają pewne zalety i ograniczenia, ale żadna

### Financial interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

### Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Bartłomiej Ochyra and Maciej Szewczyk. The first draft of the manuscript was written by Bartłomiej Ochyra and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### REFERENCES

1. Amery WK. Why there is a need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8(1):61-4.
2. Ross SD. The Role of Systematic Reviews in Pharmacovigilance: A Case Study of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor in AIDS. *Drug Inf J* 1998;32(3):639-47.
3. Pontes H, Clément M, Rollason V. Safety signal detection: the relevance of literature review. *Drug Saf* 2014;37(7):471-9.
4. Pacurariu AC, Coloma PM, van Haren A, et al. A Description of Signals During the First 18 Months of the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Drug Saf* 2014;37(12):1059-66.
5. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ* 2004;329(7456):44-7.
6. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). 2017.
7. Rymarczuk A, Bielski M, Lozak K, et al. Selection Of Medical Journals Published In Poland For The Review Of Medical Literature In Terms Of Pharmacovigilance – Standard Of Polish Society Of Pharmacovigilance (Psp). *Almanach* 2020;15(1):28-39.
8. Embase Indexing Guide 2021. A comprehensive guide to Embase indexing policy 2020.
9. Impicciatore P, Mucci M. Completeness of published case reports on suspected adverse drug reactions: evaluation of 100 reports from a company safety database. *Drug Saf* 2010;33(9):765-73.
10. Ochyra B, Szewczyk M, Przybylkowski A. Impact of literature reports on drug safety signals. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(5-6):188-93.
11. List of journals currently covered in Embase. ELSEVIER [Internet] [Accessed 01 February 2022] Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research/coverage-and-content>

z nich nie powinna być używana jako samodzielna. Połączenie obu jest niezbędne do odpowiedniej oceny bezpieczeństwa leku. Podmiot odpowiedzialny powinien ustalić najbardziej odpowiednie źródło opublikowanych czasopism, biorąc pod uwagę ograniczenia obu metod.

Prezentowana analiza ma pewne ograniczenia, ponieważ została przeprowadzona w oparciu o ograniczoną ilość danych, co mogło mieć wpływ na wyniki.

### WNIOSKI

W monitorowaniu bezpieczeństwa leków na podstawie danych prezentowanych w czasopismach medycznych kluczowe znaczenie ma wybór czasopism. Skuteczność identyfikacji zgłoszeń NDL publikowanych w krajowych czasopismach medycznych jest większa na podstawie ręcznego przeglądu pełnotekstowego w porównaniu do przeszukiwania baz bibliograficznych. Podczas przeglądu czasopism w bazach bibliograficznych istnieje ryzyko pominięcia do 30% zgłoszeń, głównie tych, które są publikowane w suplementach do czasopism lub w materiałach konferencyjnych. Ponadto istnieje ryzyko pominięcia do 30% zgłoszeń z powodu niewłaściwego indeksowania nazw leków lub wadliwej strategii wyszukiwania. W pełni zindeksowane publikacje są dostępne później w bazach bibliograficznych w porównaniu do ich publikacji w czasopismach, co może powodować opóźnienia w identyfikacji informacji na temat bezpieczeństwa farmakoterapii.

### Konflikt interesów.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Informacje o finansowaniu.

Autorzy oświadczają, że podczas przygotowania manuskryptu nie otrzymali żadnych funduszy, dotacji, ani innego wsparcia.

### Interesy finansowe.

Autorzy nie mają żadnych istotnych interesów finansowych ani niefinansowych do ujawnienia.

### Wkład autorów:

Wszyscy autorzy przyczynili się do powstania koncepcji oraz projektu badania. Przygotowaniem materiału, zbieraniem i analizą danych zajęli się: Bartłomiej Ochyra i Maciej Szewczyk. Pierwszą wersję manuskryptu napisał Bartłomiej Ochyra, a wszyscy autorzy odnieśli się do poprzednich wersji pracy. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

12. International Society of Pharmacovigilance Abstracts 11th ISoP Annual Meeting 'Next Stop: Istanbul – Bridging the Continents!' Istanbul, Turkey 26–28 October 2011. *Drug Saf* 2011;34(10):883-1026.
13. Kaltenborn KF, Kuhn K. The journal impact factor as a parameter for the evaluation of researchers and research. *Med Klin (Munich)* 2003;98(3):153-69.
14. Scully C, Lodge H. Impact factors and their significance; overrated or misused? *Br Dent J* 2005;198(7):391-3.
15. Hadfield R. Delay and bias in PubMed medical subject heading (MeSH ®) indexing of respiratory journals 2020.
16. Irwin A, Rackham D. Comparison of the time-to-indexing in PubMed between biomedical journals according to impact factor, discipline, and focus. *Res Social Adm Pharm* 2016;13.
17. Minguet F, Salgado TM, van den Boogerd L, et al. Quality of pharmacy-specific Medical Subject Headings (MeSH) assignment in pharmacy journals indexed in MEDLINE. *Re Res Social Adm Pharm* 2015;11(5):686-95.
18. Rodriguez RW. Delay in indexing articles published in major pharmacy practice journals. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(4):321-4.

**Received: 18.07.2022**

**Accepted to publication: 14.11.2022**

Otrzymano: 18.07.2022 r.

Zaakceptowano do publikacji: 14.11.2022 r.

**Address for correspondence:**

Adres do korespondencji

Adam Przybyłkowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

E-mail: [aprzybylkowski@wum.edu.pl](mailto:aprzybylkowski@wum.edu.pl)