

Valutazione del gradimento della terapia con metadone compresse rispetto allo sciroppo presso il SerDP di Fidenza

S. Gariboldi*, M.I. Pignacca**, C. Porta***, O. Nonnis***, C. Quatraro***, D. Aimi***,
L. Tadonio****

Summary

■ The present study compared the acceptability of two methadone formulations (syrup vs tablets) in a sample of 44 patients with Opioid Use Disorder (OUD).

The analyses revealed significant differences in favor of the tablet formulation in six of the seven dimensions investigated.

Notable advantages emerged in terms of taste, ease of transport and storage, maintenance of privacy, reduction of dosing issues, and positive impact on daily life.

Most patients receiving the tablet formulation also reported no difficulties in switching from the liquid formulation, expressing an intention to continue with tablets and to recommend them to other patients.

These results suggest that methadone tablets may improve the patient experience and promote greater treatment adherence, while also reducing the indirect costs for services. Future studies with larger samples and attention to pharmacoeconomics will be needed to confirm these findings and support clinical and organizational choices aimed at personalization and sustainability of treatments. ■

Keywords: Acceptability, Opioids, Methadone, Addiction, Satisfaction.

Parole chiave: Gradimento, Oppioidi, Metadone, Dipendenza, Soddisfazione.

Il Disturbo da Uso di Oppioidi (DUO), si delinea come una malattia cronica ad andamento recidivante, che coinvolge interazioni complesse tra circuiti cerebrali della ricompensa, della motivazione e della memoria (Cunningham et al., 2020).

È il metadone a confermarsi la scelta terapeutica più diffusa e documentata per il trattamento del DUO (Lim et al., 2022; Mattick et al., 2014) tra le terapie agoniste oppioidi.

Il farmaco viene solitamente assunto dal paziente sotto la supervisione degli operatori del SerDP (Servizio per le Dipendenze Patologiche), con l'affido di dosi al servizio e in affido al domicilio (dosi take-home).

Le diverse formulazioni di metadone hanno mostrato un impatto positivo nella riduzione dei sintomi e danni legati al DUO, nella diminuzione della mortalità correlata a virus a trasmissione ematica (HIV, HBV, HCV), incidendo in modo positivo sulla quotidianità dei pazienti (Cunningham et al., 2020).

Importanza del gradimento nell'ottica di miglioramento degli outcome della terapia in termini di adesione ed efficacia

La letteratura scientifica evidenzia come la soddisfazione del paziente sia un fattore critico nel determinare l'efficacia della terapia farmacologica, specialmente per la cura delle malattie croniche: una maggiore aderenza terapeutica, quando correlata a una percezione positiva del trattamento, è associata a migliori risultati clinici, a una riduzione dei costi sanitari e a un miglioramento della qualità della vita del paziente (Religioni et al., 2025; Barbosa et al., 2012).

Come sostenuto da Religioni et al. nella review del 2025, la ricerca dovrebbe dare priorità alla valutazione a lungo termine delle terapie emergenti e allo sviluppo di strategie personalizzate per migliorare l'aderenza in diverse popolazioni di pazienti: gli autori sottolineano così l'importanza di rafforzare l'aderenza sia per i risultati individuali dei pazienti, ma anche per migliorare la sostenibilità e l'efficienza dei sistemi sanitari.

Infatti, il coinvolgimento attivo del paziente, la costruzione di un'alleanza terapeutica solida e la personalizzazione del trattamento sembrerebbero appunto favorire la retention, ridurrebbero il rischio di abbandono dei percorsi terapeutici e porterebbero a un miglioramento nell'uso di droghe (Davis et al., 2020; Kelly et al., 2010; Leonard et al., 2020; Nesse & Clausen, 2025; Zhang et al., 2008). Carlson & Gabriel (2001) hanno registrato come la soddisfazione per l'accessibilità e per i percorsi individualizzati predicessero un migliore utilizzo dei servizi stessi, a loro volta significativamente associati all'astensione dall'uso di sostanze. Windle et al. (2020) sottolineano

* Dirigente Medico Psichiatra, SerDP Fidenza, DAISMDP Ausl di Parma - Fidenza (PR).

** Psicologo Borsista, SerDP Fidenza, DAISMDP Ausl di Parma - Fidenza (PR).

*** Infermiera, SerDP Fidenza, DAISMDP Ausl di Parma - Fidenza (PR).

**** Psicologo, Analista dati, Osservatorio Dipendenze, DAISMDP Ausl di Parma.

come sia necessario accogliere le preferenze dei pazienti nei servizi di salute mentale per massimizzare l'adesione al trattamento, ridurre i costi finanziari, impedire precoci drop out.

Tuttavia, la soddisfazione auto-riferita dai pazienti è ancora poco indagata: identificare le difficoltà di compliance trattamentale potrebbe invece rivelare i fattori che riducono la soddisfazione e che quindi ostacolano la prosecuzione del trattamento e gli esiti positivi (Ellefsen et al., 2023).

Hall e colleghi (2021) hanno identificato come principali barriere all'aderenza al trattamento lo stigma, il vissuto negativo rispetto ai farmaci sostitutivi e la rigidità nell'accesso ai servizi.

Analogamente, Ellefsen e collaboratori (2023) hanno evidenziato come difficoltà organizzative e situazionali, quali problemi di mobilità, disponibilità degli operatori e rigidità orarie, possano minare la soddisfazione e la permanenza dei pazienti nel trattamento.

Nuove formulazioni degli oppiacei, principi attivi e modalità di somministrazione: vantaggi del metadone in compresse

L'introduzione di modalità di somministrazione alternative, come il metadone in compresse, può costituire un importante strumento per migliorare il gradimento della terapia e facilitare l'aderenza del paziente.

Secondo Somaini e colleghi (2021) la modalità di somministrazione del metadone condiziona non solo gli esiti clinici, ma anche la percezione pubblica e le decisioni politiche.

Una gestione adeguata delle diverse formulazioni di metadone e levometadone, centrata sulle caratteristiche del paziente, riduce i rischi di abuso e diversione e l'introduzione delle compresse in vari paesi europei avrebbe ampliato le opzioni terapeutiche, migliorandone i risultati.

A differenza dello sciroppo, le compresse presentano una serie di vantaggi, come evidenziato nello studio SO.LI.D.O (Somaini et al., 2022) e successivamente confermato dallo studio SO.LI.D.O 2 (Bruno et al., 2024).

Questi studi sostengono che il passaggio al metadone in compresse porterebbe a:

- un miglioramento dell'accettabilità del trattamento farmacologico, in quanto meno stigmatizzante rispetto alle formulazioni liquide;
- riduzione di alcuni degli effetti collaterali dello sciroppo, come nausea e vomito, e dell'intake quotidiano di zucchero;
- semplificazione della gestione delle dosi take-home, con miglioramento per il paziente della gestione delle esigenze quotidiane e spostamenti;
- semplificazione all'interno dei SerDP della preparazione della quantità di farmaco per i pazienti con regime di affido domiciliare della terapia.

Si è inoltre evidenziato un risparmio di tempo legato alla somministrazione del farmaco per i servizi, con conseguente miglioramento dell'efficienza organizzativa e riduzione dei costi indiretti legati alla preparazione e alla somministrazione della terapia.

La gestione delle compresse comporta minori consumi di materiali e riduce la necessità di spazi per l'immagazzinamento dei flaconi e dei sistemi di erogazione automatica, con un impatto positivo sull'ambiente in un'ottica One Health (Bruno et al., 2024; Ciccarone et al., 2022; Zinsstag et al., 2011).

Si deve però tener presente che permangono rischi legati al misuso iniettivo di sostitutivi, con differenze fisiopatologiche e cliniche rilevanti.

L'abuso endovenoso delle compresse triturate può provocare patologie polmonari gravi, conosciute come malattie da eccipienti (Nguyen et al., 2014), mentre lo sciroppo è più frequentemente implicato in

avvelenamenti accidentali, soprattutto nei minori (Shadnia et al., 2013).

Tali rischi sottolineano la necessità di una gestione clinica attenta, che includa selezione accurata dei pazienti, monitoraggio continuo e formazione specifica volta a promuovere comportamenti responsabili (Lugoboni et al., 2019).

Obiettivo dello studio

Vista la centralità della soddisfazione dei pazienti rispetto alle terapie per gli outcomes del trattamento, il presente studio si propone di valutare come primo obiettivo il gradimento del metadone in compresse rispetto allo sciroppo presso il SerDP di Fidenza, considerando variabili quali la soddisfazione complessiva, la semplicità di assunzione, l'impatto positivo sulla gestione della vita quotidiana, la percezione di privacy, la facilità di trasporto e conservazione e eventuali dubbi o problemi relativi al dosaggio. Il secondo obiettivo è quello di fornire dati empirici utili a supportare decisioni cliniche, ottimizzare le pratiche organizzative e migliorare l'aderenza e la retention nei percorsi terapeutici, per i quali uno switch alla modalità di somministrazione tramite compresse potrebbe rivelarsi fondamentale.

Valutare il gradimento del paziente permette inoltre di individuare strategie personalizzate che possano incrementare l'efficacia complessiva della terapia, diminuire il rischio di abuso e diversione, diminuire i costi dei servizi e garantire una migliore qualità della vita ai pazienti.

Futuri studi di farmacoconomia potrebbero indagare e dirigere scelte terapeutiche più individualizzate e soggettive nella rosa dei farmaci attivi sul mercato.

Metodi

Ai partecipanti ($N = 44$, 22,7% femmine; $M = 47,15$, $SD = 8,72$) è stato chiesto di compilare un questionario composto da 7 domande, che valutavano il gradimento mediante una scala Likert a 4 punti (in cui 1 = per nulla, 2 = poco, 3 = abbastanza e 4 = molto) in relazione alla formulazione del trattamento con metadone (compresse vs sciroppo).

Ad ogni domanda seguiva uno spazio dove inserire tramite risposta aperta eventuali commenti. Il primo gruppo ($n = 22$) comprendeva i pazienti in trattamento con Metadone in Sciroppo (MS), di cui 17 maschi ($M = 50,3$; $SD = 11,7$) e 5 femmine ($M = 48,0$; $SD = 12,14$), mentre il secondo ($n = 22$) i pazienti in trattamento con Metadone in Compresse (MC), di cui 17 maschi ($M = 44,94$; $SD = 8,87$) e 5 femmine ($M = 39,8$; $SD = 9,1$).

Le statistiche descrittive sono riassunte nella Tabella 1.

Tab. 1 - Statistiche descrittive del campione

	N	Età media	Deviazione standard
Partecipanti	44	47,15	8,72
MC maschi	17	44,94	8,87
MC femmine	5	39,80	9,10
MS maschi	17	50,30	11,70
MS femmine	5	48,00	12,14

Il questionario per il gruppo MC includeva tre domande aggiuntive sulla difficoltà nel passare dallo sciroppo alle compresse, sulla propensione a consigliare ad altri pazienti il passaggio dal metadone in sciroppo alle compresse e sul desiderio di proseguire in futuro con la terapia in compresse.

Analisi

Considerata la natura ordinale delle risposte (scala Likert a 4 punti: 1 = per nulla, 4 = molto), è stato adottato un approccio non parametrico per confrontare il gradimento tra due differenti formulazioni di metadone (sciropo vs compresse).

Le risposte alle sette domande del questionario sono state confrontate utilizzando il test di Mann-Whitney U, adatto a gruppi indipendenti e dati ordinali.

A supporto dell'analisi, è stata calcolata la Cliff's Delta (δ), che misura l'ampiezza dell'effetto e rappresenta la probabilità che un'osservazione di un gruppo superi una dell'altro.

Sono stati inoltre stimati gli intervalli di confidenza al 95% per Cliff's Delta, seguendo le soglie interpretative proposte da Romano *et al.* (2006): effetto trascurabile (< 0.147), piccolo (0.147-0.33), medio (0.33-0.474) o grande (≥ 0.474).

Per tenere conto del rischio di errore di I tipo associato alla molteplicità dei confronti ($k = 7$), è stata applicata la correzione Benjamini-Hochberg (BH) per il controllo del *false discovery rate* (FDR).

Una differenza è stata considerata significativa per $p < .05$ dopo la correzione.

A integrazione dell'analisi, i dati sono stati descritti mediante statistiche descrittive (media, mediana, deviazione standard, minimo, massimo) e distribuzioni percentuali per ciascuna categoria della scala Likert, al fine di ottenere un quadro dettagliato delle risposte nei due gruppi.

Tutte le analisi sono state condotte in R (versione 4.3.2; R Core Team, 2023).

Risultati

Dopo l'applicazione della correzione di BH per il controllo del *false discovery rate*, sei delle sette dimensioni considerate hanno mostrato differenze significative a favore della formulazione in compresse rispetto allo sciropo.

L'unica dimensione che non ha raggiunto la soglia di significatività è risultata la semplicità di assunzione ($pBH = .050$).

La differenza maggiormente rilevante è stata osservata per la *piacevolezza del gusto* ($\delta = 0.760$; IC95%: 0.453-0.906; $pBH < .001$).

Analogamente, la *gestione del trasporto e della conservazione* ($\delta = 0.645$; IC95%: 0.377-0.813; $pBH < .001$) e il *mantenimento della privacy* ($\delta = 0.560$; IC95%: 0.226-0.776; $pBH = .002$) hanno evidenziato effetti significativi.

Pur manifestando significatività statistica sono stati registrati come media rilevanza i parametri *problemi con il dosaggio* ($\delta = 0.461$; IC95%: 0.144-0.692; $pBH = .005$) e *miglioramento della vita quotidiana* ($\delta = 0.434$; IC95%: 0.100-0.680; $pBH = .012$) sempre a favore della formulazione in cpr.

La *soddisfazione complessiva* ha mostrato un effetto piccolo ma comunque significativo ($\delta = 0.318$; IC95%: 0.016-0.567; $pBH = .032$) per il solido.

L'unica dimensione che non ha raggiunto la significatività dopo l'aggiustamento BH è la *semplicità di assunzione* ($\delta = 0.295$; IC95%: -0.295-0.560; $pBH = .050$).

I risultati sono riassunti nella Tabella 2.

Il forest plot in Figura 2 fornisce una rappresentazione visiva dell'entità e della precisione delle differenze tra le due formulazioni di metadone.

Il forest plot evidenzia come le dimensioni «gusto», «maneggevolezza» e «privacy» si trovino chiaramente sul lato positivo della linea di riferimento, con IC non sovrapponibili allo zero – confermando un effetto grande e statisticamente significativo a favore delle compresse. Le dimensioni «impatto quotidiano» e «problemi con dosaggio» mostrano effetti di media entità, sempre significativi, mentre solo «semplicità di assunzione» presenta un IC che include lo zero, in linea con la non significatività statistica.

Tab. 2 - Gradimento del metadone in compresse vs sciropo: risultati del test di Mann-Whitney e Cliff's Delta

Dimensione	<i>U</i>	<i>pBH</i>	δ	IC 95% (LI)	IC 95% (LS)
Problemi con il dosaggio	-122.5	.005	0.461	0.144	0.692
Gestione trasporto/conservazione	-167.0	< .001	0.645	0.377	0.813
Mantenimento privacy	-146.5	.002	0.560	0.226	0.776
Miglioramento vita quotidiana	-116.0	.012	0.434	0.100	0.680
Piacevolezza gusto	-195.0	< .001	0.760	0.453	0.906
Semplicità assunzione	-82.5	.050	0.295	-0.024	0.560
Soddisfazione complessiva	-88.0	.032	0.318	0.016	0.567

Nota: U = valore della statistica U del test di Mann-Whitney; pBH = *p*-valore corretto secondo la procedura di Benjamini-Hochberg per il controllo del FDR; δ = Cliff's Delta come indice di ampiezza dell'effetto, con valori positivi a favore del gruppo MC; IC 95% = intervallo di confidenza al 95% per Cliff's Delta

Nell'ultima parte del questionario MC, per la difficoltà nel passaggio da sciropo a compresse, 14 utenti hanno riferito di non averne avute (*per nulla*), 5 di averne avute *poche*, 1 *abbastanza* e 2 *molte*. 18 utenti consiglierebbero *molto* il passaggio da sciropo a compresse ad altri pazienti (2 *abbastanza*, 2 *poco*). 19 utenti riportano di desiderare *molto* di continuare con la modalità in compresse, 1 *abbastanza* e 2 *poco*.

Le risposte sono riassunte nella Figura 3.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che la *formulazione in compresse* è *percepita in modo più favorevole rispetto allo sciropo* in termini di caratteristiche sensoriali (gusto), pratiche (maneggevolezza, dosaggio, privacy) e di impatto quotidiano, con un beneficio complessivo che appare clinicamente rilevante.

Infine, la maggior parte dei pazienti che utilizzano la modalità di assunzione in compresse, riporta di non ha trovato difficoltà nello switch da sciropo a compresse, che consiglierebbe il tipo di terapia ad altri utenti e che desidera continuare con questa formulazione.

Conclusioni e discussione

Alla luce dei risultati di questo studio, sembrerebbe emergere come la formulazione in compresse sia preferibile per la maggior parte degli utenti, registrando livelli di soddisfazione superiore allo sciropo in tutte le dimensioni qui valutate.

Le domande incentrate su caratteristiche più precise sono riuscite a disegnare un quadro di apprezzamento più specifico con risultati in netto favore delle compresse: la piacevolezza del gusto, la facilitazione nella gestione del trasporto e della conservazione e il mantenimento della privacy sembrano essere infatti gli aspetti più graditi dai partecipanti allo studio.

Anche il dosaggio e il miglioramento della vita quotidiana sono indici che restituiscono una preferenza della modalità di assunzione in compresse, anche se in modo leggermente meno evidente.

La soddisfazione complessiva è comunque superiore, nonostante quest'ultima rifletta una percezione globale da parte degli utenti, poco descrittiva e probabilmente più difficilmente interpretabile.

Riflettendo sulla non significatività del risultato rispetto alla semplicità di assunzione, ci si è chiesti se tale dato possa essere stato

Fig. 1 - La figura mostra per ogni domanda i punteggi riferiti dagli utenti sulla scala Likert 1-4

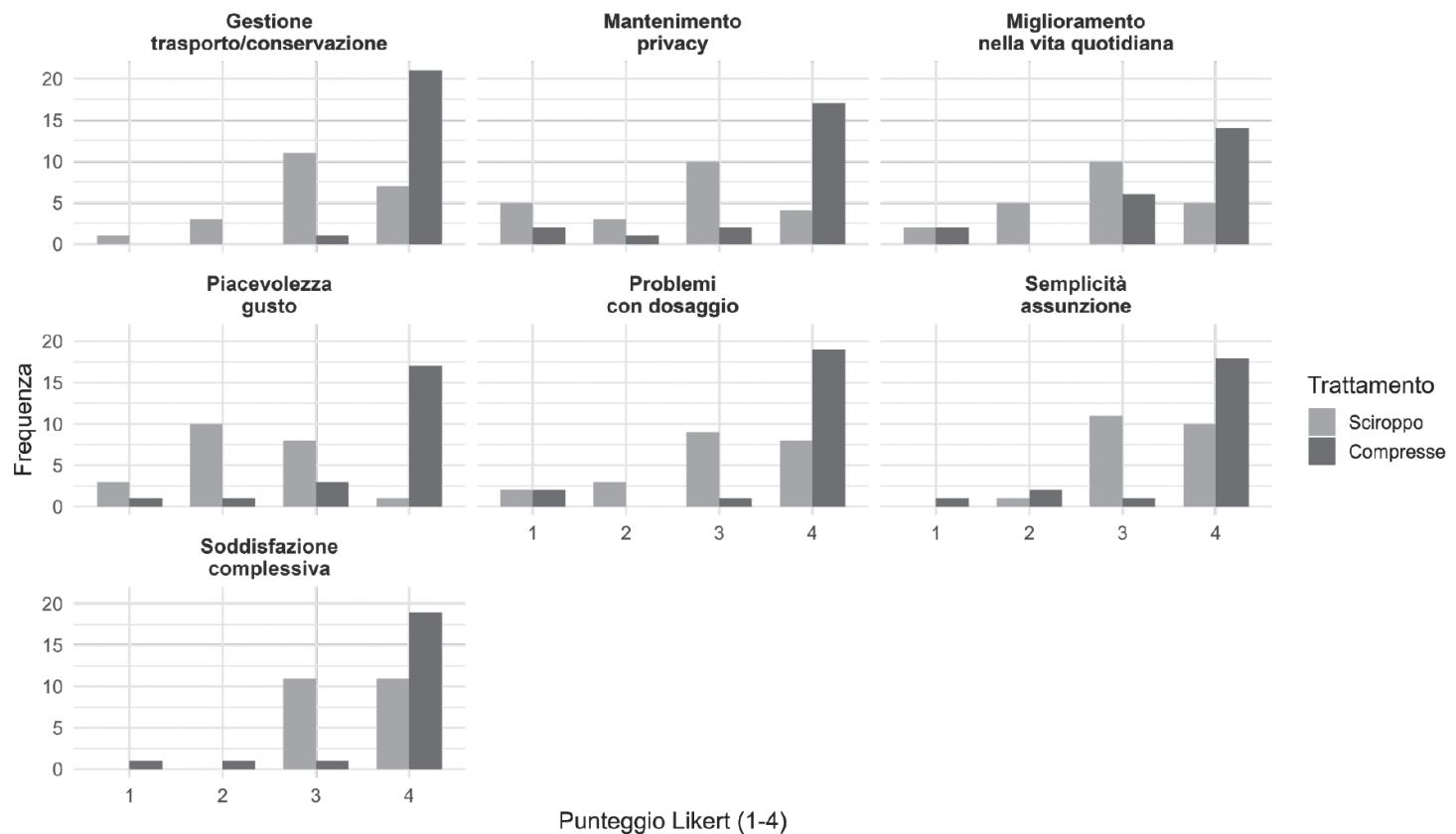
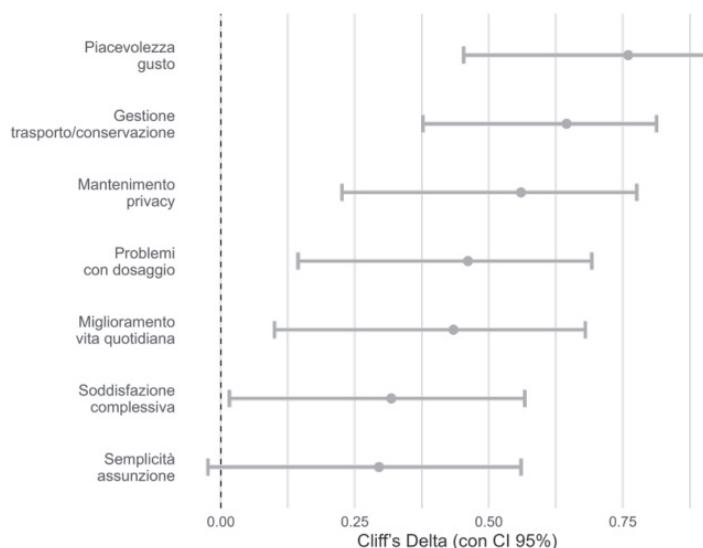


Fig. 2 - Forest plot dei Cliff's Delta per le sette dimensioni del questionario



Nota: Ogni punto rappresenta il valore stimato di Cliff's Delta e le barre laterali illustrano l'intervallo di confidenza al 95 %. La linea tratteggiata verticale a 0 indica assenza di differenza tra modalità compresse e sciroppo. Le dimensioni con intervalli non sovrastanti lo zero sono significative dopo correzione BH

Fig. 3 - Pie Chart per le 3 dimensioni aggiuntive del questionario MC



influenzato dalla difficoltà di deglutire compresse da parte dei pazienti.

Diversi studi riportano come tra il 9 e il 37% degli adulti fatichi o abbia faticato a ingerire compresse solide (Schiele et al., 2013), con ostacoli legati a caratteristiche fisiche delle pastiglie, come dimensioni, forma, superficie ruvida o sapore sgradevole (Hummel et al., 2023), oltre che a barriere psicologiche quali l'ansia e la necessità di modificare volontariamente un'azione normalmente automatica, come l'ingestione, che possono creare disagio (Schiele et al., 2022).

Tra i possibili limiti di questo studio, va considerato che le scale Likert hanno una natura ordinale, che riduce l'informazione disponibile e rende problematico trattarle come variabili intervallari, con il rischio di un uso improprio di test parametrici (Harpe, 2015; Mircioiu & Atkinson, 2017).

Per questo motivo è stato adottato un approccio non parametrico, utilizzando il test di Mann-Whitney U per il confronto tra gruppi indipendenti e la Cliff's Delta (δ) come misura dell'effetto.

Un ulteriore limite riguarda la dimensione relativamente ridotta del campione, sebbene caratterizzato da una buona omogeneità per età, e la scarsa presenza di donne, che però riflette la prevalenza del genere femminile nei servizi. Inoltre, alcune dimensioni indagate, come la soddisfazione complessiva e il miglioramento della vita quotidiana, risultano più generiche rispetto ad altre (ad esempio la soddisfazione legata alla privacy), con il rischio di fornire una misura meno precisa e descrittiva dell'esperienza degli utenti.

Questo studio presenta un primo passo nell'esplorazione del gradimento dell'utenza per l'utilizzo del metadone in compresse, che può fornire da spunto per ulteriori approfondimenti: studi futuri potranno corroborare questi primi risultati, valutando anche possibili bias nella percezione della qualità, come "l'effetto novità" o la sensazione di essere stati "selezionati" per una nuova tipologia di trattamento, che è possibile contribuiscano a dirigere i pazienti verso una valutazione più positiva della nuova formulazione.

Sarà inoltre fondamentale analizzare in modo sistematico sia i costi diretti (legati al prezzo della formulazione) sia i costi indiretti per i servizi relativi alla gestione e logistica, al personale, al tempo dei pazienti (es. tempo di accesso...), al fine di comprendere se, nonostante il prezzo ridotto delle formulazioni già disponibili, il formato in compresse possa comportare un effettivo risparmio complessivo. Infine, restano da considerare fattori pratici che potrebbero limitarne l'adozione, come il disagio di alcuni pazienti nella deglutizione delle compresse e le valutazioni economiche dei servizi.

Riferimenti bibliografici

- Andersen O., Zweidorff O.K., Hjelde T., & Rødland E. A. (1995). Problemer med å svegle tabletter. Spørreundersøkelse fra allmennpraksis [Problems when swallowing tablets. A questionnaire study from general practice]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 115(8): 947-949.
- Barbosa C.D., Balp M.M., Kulich K., Germain N., & Rofail D.A. (2012). A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Preference and Adherence*, 6: 39-48. Doi: 10.2147/PPA.S24752.
- Bruno G.M., Carughi M., Ciccarone A., Valentino M.C., Ariano V., De Fazio S., Leonardi C., Ventre G., Riglietta M., Somaini L., Corbetta A., & Colombo G.L. (2024). Differences in the time needed for solid versus liquid delivery of methadone for patients with opioid use disorder in Italy: The SO.LI.D.O 2 study. *Journal of Substance Use and Addiction Treatment*, 15(2): 123-130. Doi: 10.1016/j.jsat.2024.03.005.
- Carlson M.J., & Gabriel R.M. (2001). Patient satisfaction, use of services, and one-year outcomes in publicly funded substance abuse treatment. *Psychiatric Services*, 52(9): 1230-1236. Doi: 10.1176/appi.ps.52.9.1230.
- Ciccarone A., Valentino M.C., Carughi M., & Bruno G.M. (2022). L'erogazione del metadone cloridrato sciroppo in Italia: fabbisogno e costi sostenuti dalle regioni e province autonome. *Clinico Economics*, 17: 237-248. Doi: 10.2147/CEOR.S396907.
- Cunningham C. et al. (2020). The ASAM national practice guideline for the treatment of opioid use disorder: 2020 focused update. *J Addict Med.*, 14(2S Suppl 1): 1-91.
- Davis E.L., Kelly P.J., Deane F.P., Baker A.L., Buckingham M., Degan T., & Adams S. (2020). The relationship between patient-centered care and outcomes in specialist drug and alcohol treatment: A systematic literature review. *Substance Abuse*, 41(2): 216-231. Doi: 10.1080/08897077.2019.1671940.
- Ellefesen R., Wüsthoff L.E.C., & Arnevik E.A. (2023). Patients' satisfaction with heroin-assisted treatment: a qualitative study. *Harm reduction journal*, 20(1), 73. Doi: 10.1186/s12954-023-00808-8.
- Hall N.Y., Le L., Majmudar I., & Mihalopoulos C. (2021). Barriers to accessing opioid substitution treatment for opioid use disorder: A systematic review from the client perspective. *Drug and Alcohol Dependence*, 221, 108651. Doi: 10.1016/j.drugdep.2021.108651.
- Harpe S.E. (2015). How to analyze Likert and other rating scale data. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, 7(6): 836-850. Doi: 10.1016/j.cptl.2015.08.001.
- Kelly S.M., O'Grady K.E., Brown B.S., Mitchell S.G., & Schwartz R.P. (2010). The Role of Patient Satisfaction in Methadone Treatment. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(3): 150-154. Doi: 10.3109/00952991003736371.
- Leonard K.V., Robertson C., Bhowmick A., & Herbert L.B. (2020). Perceived treatment satisfaction and effectiveness facilitators among patients with chronic health conditions: A self-reported survey. *Interactive Journal of Medical Research*, 9(1), e13029. Doi: 10.2196/13029.
- Lim J., Farhat I., Douros A., & Panagiotoglou D. (2022). Relative effectiveness of medications for opioid-related disorders: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 17(3), e0266142. Doi: 10.1371/journal.pone.0266142.
- Limenh L.W., Tessema T.A., Simegn W., Ayenew W., Bayleyegn Z.W., Sendekie A.K., ... Kasahun A.E. (2024). Patients' Preference for Pharmaceutical Dosage Forms: Does It Affect Medication Adherence? *A Cross-Sectional Study in Community Pharmacies. Patient Preference and Adherence*, 18: 753-766. Doi: 10.2147/PPA.S456117.
- Lugoboni F., Zamboni L., Cibin M., & Tamburin S. (2019). Intravenous misuse of methadone, buprenorphine and buprenorphine-naloxone in patients under opioid maintenance treatment: A cross-sectional multicentre study. *European Addiction Research*, 25(1): 10-19. Doi: 10.1159/000496112.
- Mattick R.P., Breen C., Kimber J., & Davoli M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD002207. Doi: 10.1002/14651858.CD002207.
- Mircioiu C., & Atkinson J. (2017). A comparison of parametric and non-parametric methods applied to a Likert scale. *Pharmacy*, 5(2), 26. Doi: 10.3390/pharmacy502006.
- Nesse L., & Clausen T. (2025). Treatment satisfaction among patients in opioid agonist treatment in Norway: A multicenter cohort study. *Nordisk alkohol- & narkotikatidskrift: NAT*, 42(4): 353-364. Doi: 10.1177/14550725251351711.
- Nguyen V.T., Chan E.S., Chou S.H., Godwin J.D., Fligner C.L., Schmidt R.A., & Pipavath S.N.J. (2014). Pulmonary effects of iv. injection of crushed oral tablets: "Excipient lung disease". *AJR. American Journal of Roentgenology*, 203(5): W506-W515. Doi: 10.2214/AJR.14.12582.
- Religioni U., Barrios-Rodríguez R., Requena P., Borowska M., & Ostrowski J. (2025). Enhancing therapy adherence: Impact on clinical outcomes, healthcare costs, and patient quality of life. *Medicina*, 61(1), 153. Doi: 10.3390/medicina61010153.
- Romano J., Kromrey J., Coraggio J., & Skowronek J. (2006). Appropriate statistics for ordinal level data: should we really be using t-test and Cohen's d for evaluating group differences on the NSSE and other surveys? *Annual meeting of the Florida Association of Institutional Research*.
- Shadmehr S., Rahimi M., Hassanian-Moghaddam H., Soltaninejad K., & Noroozi A. (2013). Methadone toxicity: Comparing tablet and syrup formulations during a decade in an academic poison center of Iran. *Clinical Toxicology*, 51(8): 777-782. Doi: 10.3109/15563650.2013.830732.
- Schiele J.T., Quinzler R., Klimm H.D., Pruszydlo M.G., & Haefeli W.E. (2013). Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(4): 937-948. Doi: 10.1007/s00228-012-1417-0.
- Somaini L., Leonardi C., De Fazio S., & Vecchio S. (2022). Confronto tra formulazioni solide e liquide di farmaci agonisti oppioidi nel trattamento del Disturbo da uso di Oppiacei (Studio SO.LI.D.O). *SITOX Informa*, 25(1): 4-8.
- Somaini L., Vecchio S., Salvatore D.F., Ercolini A., & Gori D. (2021). Different formulations of methadone and levomethadone in the management of opioid use disorder. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 23(1): 1-13. Doi: 10.2478/harcp-2021-0001.
- Windle E., Tee H., Sabitova A., Jovanovic N., Priebe S., & Carr C. (2020). Association of Patient Treatment Preference with Dropout and Clinical Outcomes in Adult Psychosocial Mental Health Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 77(3): 294-302. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3750.
- Zhang Z., Gerstein D.R., & Friedmann P.D. (2008). Patient satisfaction and sustained outcomes of drug abuse treatment. *Journal of Health Psychology*, 13(3): 388-400.
- Zinsstag J., Schelling E., Waltner-Toews D., & Tanner M. (2011). From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine*, 101(3-4): 148-156.