



Perbandingan Efektivitas Levamisole versus Mycophenolate Mofetil Sebagai Terapi Sindrom Nefrotik Pada Anak

Sri Rahmat Molidia^{*1}, Rizka Maulidiah²,

¹*Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia*

²*Universitas Aisyiyah Palembang, Palembang, Indonesia*

Korespondensi: Sri Rahmat Molidia

Email: srirahmat@pharm.untan.ac.id

Alamat : Jl. Prof. Dr. Haji Hadari Nawasi, Bansir Laut, Pontianak Tenggara, Kota Pontianak, Kalimantan Barat, **085342611601**



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Jelaskan latar belakang penelitian secara singkat.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas antara Mycophenolate Mofetil dan levamisole agar bisa dijadikan referensi acuan dalam pemilihan pengobatan yang lebih efektif pada anak dengan sindrom nefrotik

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan metode *checklist PRISMA* menggunakan *database ScienceDirect, PubMed, dan Springer*

Hasil: Berdasarkan enam jurnal yang dianalisis, didapatkan bahwa terapi Mycophenolate Mofetil (MMF) dan Levamisole sama efektif sebagai *steroid-sparing agent* pada anak-anak dengan sindrom nefrotik relaps sering maupun tergantung steroid. Kedua obat secara signifikan dapat menurunkan frekuensi relaps dan kebutuhan dosis kumulatif kortikosteroid tanpa efek samping berat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MMF lebih unggul dalam mempertahankan remisi jangka panjang, sedangkan Levamisole memiliki profil keamanan dan biaya terapi yang lebih baik.

Kesimpulan: MMF dan Levamisole sama efektifnya untuk menurunkan relaps dan kebutuhan steroid pada sindrom nefrotik anak, akan tetapi MMF lebih unggul mempertahankan remisi, sedangkan Levamisole lebih aman, terjangkau, dan sesuai untuk terapi jangka panjang

Kata Kunci: Efektivitas, Levamisole, Mycophenolate Mofetil, Pediatri, Sindrom Nefrotik

Pendahuluan

Sindrom nefrotik (SN) adalah kondisi langka pada anak-anak yang ditandai dengan edema, proteinuria berat, hipoalbuminemia, dan hiperlipidemia (Chan & Boyer, 2025). Meskipun jarang terjadi, SN adalah glomerulopati paling umum pada anak, dengan angka kejadian sekitar 2 hingga 15 per 100.000 anak di bawah usia 16 tahun. SN biasanya terjadi antara usia 2 sampai 7 tahun, beberapa minggu setelah episode infeksi. Pasien yang belum pernah berobat sebelumnya diterapi dengan dosis oral prednisone standar selama 6 minggu, 75% hingga 90% merespons dalam beberapa hari sampai beberapa minggu. Pada akhir 4-6 minggu, pasien yang belum merespon disebut resisten steroid. Sekitar 50% dari pasien ketika ini respon terhadap terapi imunosupresi lini kedua (Noone et al., 2018).

Sebagian besar kasus NS sensitif terhadap steroid dan mencapai remisi lengkap dengan kortikosteroid. Namun, terjadi kekambuhan, dan hingga 50% anak-anak akan mengalami kambuh berulang dan ketergantungan steroid. Beberapa agen penghemat steroid digunakan, baik secara berurutan maupun kombinasi, untuk konsolidasi remisi penyakit atau kuantitas frekuensi kambuh. Namun, sebagian pasien tetap mengalami relap-resisten dan mengalami racun obat yang signifikan, seperti sindrom Cushing, postur tubuh pendek, hipertrikosis dan nefrotoksisitas. Sekitar 10–15 % pasien berperilaku resisten terhadap steroid dan berisiko gagal ginjal jika tidak responsif terhadap terapi imunosupresif lebih lanjut (Carter et al., 2020; Webb et al., 2019).

Pedoman KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) merekomendasikan berbagai jenis agen imunosupresif yang *steroid-sparing immunosuppressive agents imunosupresan* untuk pengobatan sindrom nefrotik kambuh berulang atau sindrom nefrotik ketergantungan steroid pada anak-anak, termasuk mycophenolate mofetil (MMF), cyclophosphamide, cyclosporine A (CsA), tacrolimus (TAC), rituximab, dan imunomodulator levamisole (Floege et al., 2025). Bukti saat ini menunjukkan bahwa, selain beraksara pada sistem kekebalan tubuh, steroid juga dapat secara langsung menstabilkan sitoskeleton podosit, tetapi tidak memiliki efek modifikasi penyakit. Untuk anak-anak yang penyakitnya tidak dapat dikendalikan menggunakan steroid, sejumlah agen steroid-sparing immunosuppressive agents telah terbukti dapat mengurangi risiko kambuh. Dalam kasus pengobatan FSGS idiopatik kronis yang tidak merespons statin, rematik, atau inhibitor ACE dalam ujian klinik, imunoglobulin deplesi telah melaporkan insiden kambuh turun menjadi 3% dari 60% dan 80% data melaporkan

penghentian kehilangan fungsi ginjal aktual. Namun, data komparasi langsung dan randomized membandingkan agen-agen ini masih kurang (Vivarelli & Emma, 2019).

Salah satu penelitian adalah bahwa levamisole secara efektif mengurangi frekuensi relapse, dengan persentase sebesar 40,8% dalam mempertahankan remisi dan 14,5% dalam mencegah relapse. Selain itu, penelitian ini menemukan bahwa efek samping yang berhubungan dengan penggunaan levamisole terlalu tidak signifikan, membuktikan profil keamanan yang baik (Moorani et al., 2019). Penelitian lain menyatakan adalah terapi dengan MMF dalam menyelesaikan fase induksi terapi pada MMF anak-anak sindrom nefrotik apatogenesis terhadap steroid. Alasan utama MMF adalah karena telah mendemonstrasikan keberhasilan yang signifikan dalam mencegah relapse pada sindroma nefrotik yang sering relaps dan steroid dependen sindrom nefrotik (Mazo et al., 2024).

Adanya potensi efektivitas sebagai terapi sindrom nefrotik kambuh berulang atau sindrom nefrotik ketergantungan steroid pada anak-anak sehingga diperlukan perbandingan efektivitas antara MMF dan levamisole.

Tujuan

Kajian literatur ini bertujuan membandingkan efektivitas antara MMF dan levamisole agar bisa dijadikan referensi acuan dalam pemilihan pengobatan yang lebih efektif pada anak dengan sindrom nefrotik.

Metode

Pemilihan artikel dalam *narrative review* ini dilakukan berdasarkan daftar checklist PRISMA yang tercantum pada gambar 1. Pengumpulan literatur diambil dari publikasi jurnal penelitian yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2025 pada *database* ScienceDirect, PubMed, dan Springer dengan menggunakan kata kunci “Levamisole, mycophenolate mofetil, *Effectiveness, Efficacy, Nephrotic Syndrome, dan Children*”. Selanjutnya, pemilihan pustaka yang relevan dilakukan secara manual dari artikel penelitian dan dilakukan analisis perbandingan hasil terkait perbedaan dan persamaan temuan dari artikel yang diperoleh.

Kriteria inklusi dalam kajian literatur ini meliputi jurnal internasional yang dapat diakses secara terbuka, yang membahas penelitian tentang perbandingan efektivitas antara MMF dan Levimasole sebagai *steroid sparing agent* dalam terapi sindrom nefrotik pada anak. Sedangkan kriteria eksklusi adalah jurnal yang hanya membahas efektivitas obat tunggal.

Hasil dan Pembahasan

Pada kajian literatur ini membahas terkait perbandingan efektivitas terapi MMF dan levamisole sebagai terapi *steroid sparing agent* dalam terapi sindrom nefrotik pada anak-anak. Penilaian perbandingan efektivitas dilihat dari 6 jurnal penelitian yang dirangkum dalam kajian literatur ini (tabel 1).

Penelitian yang dilakukan oleh Alsaran et al., 2017 bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan dari empat jenis obat lini kedua yang digunakan untuk mengobati sindrom nefrotik pada anak yang tergolong sering relaps dan tergantung steroid. Sebanyak 60 anak dengan diagnosis sindrom nefrotik dilibatkan dalam studi ini, di mana semua pasien awalnya diberikan protokol prednisolon selama tiga bulan. Dari kelompok ini, terapi dibagi ke dalam empat jenis obat: Levamisole (20 pasien) dan MMF (20 pasien). Hasil analisis menunjukkan bahwa semua obat yang diteliti secara signifikan mengurangi tingkat relaps dan dosis total steroid yang diperlukan ($P < 0.0001$). Tidak ada efek samping berbahaya yang dilaporkan pada semua obat yang diteliti, dan tidak ada efek samping ditemukan bahkan setelah terapi Levamisole selama dua tahun. Kesimpulannya, penelitian ini merekomendasikan bahwa semua obat lini kedua yang diteliti memiliki efikasi yang setara, tetapi disarankan untuk memulai pengobatan FR/SD nephrotic syndrome dengan Levamisole sebagai pilihan yang paling kurang beracun dan sama efektifnya (Alsaran et al., 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Singh et al., 2020 menunjukkan bahwa meskipun levamisole memiliki keamanan yang lebih baik dibandingkan alternatif lain seperti MMF, efektivitas serta biaya dari kedua terapi perlu dipertimbangkan dalam konteks pengobatan di negara berkembang. Terdapat bukti bahwa perawatan dengan MMF dapat mencapai efek yang lebih efektif, tetapi levamisole tetap digunakan dalam banyak kasus karena pertimbangan biaya dan tolerabilitas (Singh et al., 2020).

Tabel 1. Karakteristik jurnal yang diinklusi

Subjek Penelitian	Desain Penelitian	Tahun	Efektivitas	Referensi
Masing-masing 20 pasien mendapatkan terapi levamisole dan terapi MMF	Kohort retrospektif	2017	Kedua obat secara signifikan mengurangi tingkat kekambuhan dan dosis kumulatif kortikosteroid, serta tidak menunjukkan efek samping serius selama periode observasi. Keberhasilan terapi sama2 60%, kekambuhan setelah 1 tahun $p<0,0001$. Efek samping levamisole 4 pasien reversible neutropenia dan MMF 3 orang diare	(Alsaran et al., 2017).
Masing-masing 21 pasien mendapatkan terapi levamisole dan terapi MMF	RCT	2020	Frekuensi kekambuhan berkurang sebesar 65% dan 56% pada kelompok levamisole ($P = 0,48$).	(Singh et al., 2020)
Masing-masing 56 pasien mendapatkan terapi levamisole dan terapi MMF	RCT	2015	MMF sama aman dan lebih efektif daripada levamisole dalam mempertahankan remisi dan mengurangi dosis steroid kumulatif pada anak-anak dan remaja dengan sindrom nefrotik	(Basu et al., 2015)
39 pasien mendapatkan terapi levamisole dan 49 pasien mendapatkan terapi MMF	Kohort retrospektif	2022	Hasil klinis lebih baik pada kelompok MMF dibandingkan levamisole, terutama pada pasien ketergantungan steroid, dan MMF juga lebih efektif dalam mempertahankan remisi berkelanjutan.	(Sharma et al., 2022)
73 pasien levamisole dan 76 pasien MMF	RCT	2018	Terapi dengan MMF tidak lebih unggul daripada levamisol dalam hal frekuensi kekambuhan, kemungkinan remisi berkelanjutan, atau penghematan kortikosteroid pada anak-anak dengan sindrom nefrotik yang sering kambuh atau bergantung steroid	(Sinha et al., 2019)

Salah satu pengamatan menarik dari studi ini adalah bahwa tidak ada relaps yang tercatat selama periode percobaan satu tahun pada sebagian peserta di kedua kelompok. Waktu median hingga relaps pertama dilaporkan berbeda, yaitu 5 bulan untuk levamisole dan 6 bulan untuk MMF, meski kedua informasi ini perlu ditafsirkan dengan hati-hati mengingat batasan jumlah sampel dan data. Dengan demikian, meskipun kedua terapi ini menunjukkan kemanjuran dalam

menurunkan frekuensi relaps, pilihan obat harus mempertimbangkan aspek lain, termasuk efektivitas dan tolerabilitas jangka panjang bagi pasien anak (Singh et al., 2020).

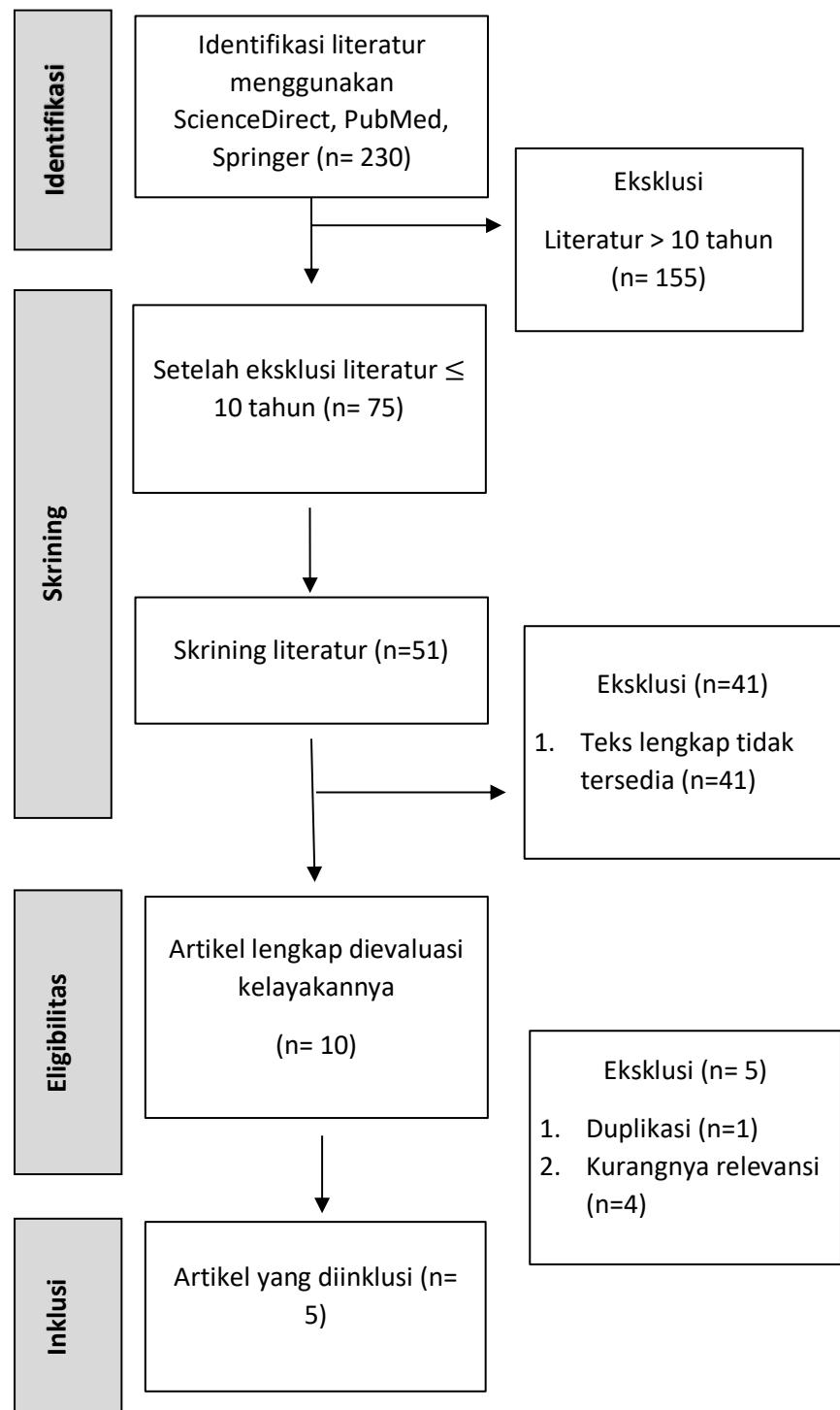
Penelitian yang dilakukan oleh Basu et al., 2015 mengenai efikasi dan profil keselamatan Mycophenolate Mofetil (MMF) dibandingkan dengan Levamisole pada anak-anak dan remaja dengan sindrom nefrotik idiopatik menunjukkan hasil yang signifikan. Hasil studi menunjukkan bahwa profil efek samping dari levamisole dan MMF dianggap lebih sedikit signifikan dibandingkan dengan terapi lain, dengan levamisole hampir tidak menunjukkan efek samping. Dalam hal efikasi, penelitian menunjukkan bahwa MMF memiliki efektivitas yang superior dalam menjaga remisi dibandingkan dengan levamisole, meskipun perbandingan langsung mungkin masih memerlukan studi lebih lanjut untuk konfirmasi (Basu et al., 2015).

Mendalami aspek relaps, penelitian ini menunjukkan bahwa sekitar 80% anak-anak mengalami setidaknya satu kali relaps, dan 40% mengalami perjalanan yang lebih rumit seperti relaps yang sering atau ketergantungan steroid. Terapi bertujuan untuk mengurangi frekuensi relaps dan paparan kumulatif terhadap kortikosteroid, yang dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang (Basu et al., 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Sharma et al., 2022 menunjukkan bahwa dari total 88 anak yang terdaftar, dibagi menjadi dua kelompok, 39 anak menerima levamisole dan 49 anak lainnya menerima MMF. Analisis data menunjukkan bahwa MMF lebih unggul dalam mencapai remisi yang berkelanjutan dan mengurangi frekuensi relapse. Kelebihan MMF dalam hal efektivitas dibandingkan dengan steroid yang digunakan sebelumnya didukung oleh beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa MMF lebih efektif dalam mencegah relapse dibandingkan terapi steroid. Levamisole juga telah terbukti memberikan manfaat terhadap ketahanan relaps, namun dengan efek samping yang lebih sedikit, menjadikannya pilihan awal dalam banyak kasus. Dengan bukti ini, MMF mungkin dianggap sebagai pilihan yang lebih baik dalam jangka panjang untuk menjaga remisi dan memperpanjang waktu hingga relapse (Sharma et al., 2022).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sinha et al., 2019 mengenai efikasi dan keamanan mycophenolate mofetil (MMF) dibandingkan dengan levamisole pada sindrom nefrotik relaps frekuensi tinggi, penelitian ini merupakan studi acak terkontrol terbuka yang melibatkan 149 anak berusia 6-18 tahun. Para peserta diacak dalam rasio 1:1 untuk menerima terapi dengan MMF atau levamisole selama satu tahun, dengan prednisolon dihentikan. Hasil menunjukkan

bahwa baik MMF maupun levamisole dapat mencegah relaps pada pasien dengan sindrom nefrotik relaps frekuensi tinggi, sehingga memberikan dasar untuk rekomendasi penggunaan keduanya sebagai terapi steroid-sparing. Temuan menunjukkan bahwa relaps penyakit dihubungkan dengan peningkatan sel T helper tipe 2 (Th2) dan Th17, serta penurunan sel regulator T (Treg). Ketidakseimbangan sitokin Th1/Th2 dan disregulasi Th17/Treg juga menjadi faktor kunci dalam patogenesis penyakit, mendorong penggunaan agen imunomodulator seperti MMF dan levamisole pada pasien. Selain itu, meskipun MMF telah berhasil digunakan dalam pengelolaan sindrom nefrotik, efeknya beragam tergantung pada subtipe penyakit dan etiologi pasien yang spesifik. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kelompok yang menerima MMF memiliki tingkat relaps yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang menerima levamisole, yang mengarah pada pertanyaan lebih lanjut mengenai dosis dan efek jangka panjang dari MMF dalam konteks ini. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menyoroti pentingnya pendekatan terapi yang hati-hati, dengan pertimbangan baik pada efikasi dan keamanan dari masing-masing agen untuk mengelola sindrom nefrotik relaps frekuensi tinggi secara efektif (Sinha et al., 2019).



Gambar 1. Proses pemilihan publikasi (diagram alur PRISMA)

Untuk anak-anak dengan SN yang sering kambuh dengan efek samping serius yang terkait dengan glukokortikoid dan untuk semua anak dengan sindrom nefrotik yang steroid bergantung, KDIGO merekomendasikan agen penghemat glukokortikoid, daripada tidak ada pengobatan i atau terus mengobati dengan glukokortikoid. Dalam studi tindak lanjut, anak-anak dengan SN yang mengikuti uji klinis untuk menilai efektivitas siklosporin dalam mengurangi tingkat kekambuhan, namun setengah dari anak yang dievaluasi mengalami efek samping serius, seperti kegagalan pertumbuhan yang parah, obesitas, dan kepadatan tulang rendah, yang dikaitkan dengan paparan glukokortikoid akibat kekambuhan berulang setelah penghentian siklosporin pada usia 2 tahun. Studi tindak lanjut jangka panjang tambahan, anak yang menderita NS hingga dewasa menunjukkan prevalensi tinggi hipertensi, osteoporosis, dan katarak yang dikaitkan dengan paparan glukokortikoid kronis. Untuk menghindari atau mengurangi efek samping terkait glukokortikoid, anak-anak dengan FRNS atau SDNS memerlukan agen lain, termasuk agen alkilasi (siklofosfamid), levamisol, rituximab, micofenolat mofetil (MMF), dan CNI (siklosporin dan takrolimus) (Floege et al., 2025).

Pasien sebaiknya berada dalam remisi dengan glukokortikoid sebelum memulai pengobatan dengan agen penghemat glukokortikoid seperti inhibitor calcineurin oral (CNI), siklofosfamid, levamisol, MMF, dan rituximab. Pemberian glukokortikoid secara bersamaan direkomendasikan selama #2 minggu setelah memulai pengobatan penghemat glukokortikoid. Meskipun tujuan agen penghemat glukokortikoid adalah untuk membebaskan pasien dari glukokortikoid, glukokortikoid dosis rendah, harian, atau setiap dua hari sekali mungkin masih diperlukan untuk mempertahankan remisi meskipun telah diberikan agen penghemat glukokortikoid (Floege et al., 2025).

Kesimpulan

Berdasarkan dari lima jurnal yang telah didapatkan Mycophenolate Mofetil (MMF) dan levamisole mempunyai efektifitas yang sama sebagai *steroid-sparing agent* pada anak-anak dengan sindrom nefrotik relaps sering atau tergantung steroid. Kedua obat ini secara signifikan menurunkan frekuensi kekambuhan dan kebutuhan dosis kumulatif kortikosteroid tanpa menimbulkan efek samping berat.

Penelitian yang dilakukan Basu et al., 2015 dan Sharma et al., 2022 menghasilkan bahwa MMF lebih unggul dalam mempertahankan remisi jangka panjang dan menekan kekambuhan,

sedangkan studi lain yang dilakukan oleh Alsaran et al., 2017 dan Sinha et al., 2019 menunjukkan bahwa Levamisole memiliki efektivitas yang setara dengan profil keamanan dan biaya yang lebih terjangkau. Dengan demikian, pemilihan terapi yang akan didapatkan perlu mempertimbangkan kondisi klinis, risiko efek samping, dan ketersediaan obat.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh rekan yang membantu dalam penyusun dan penyempurnaan kajian literatur ini.

Daftar Pustaka

- Alsaran, K., Khalid, M., Al-Talhi, A., & Al-Kanani, E. (2017). Experience with second line drugs in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome in a large Saudi center. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 4(2), 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.03.002>
- Basu, B., Pandey, R., Mahapatra, T. K. S., Mondal, N., & Schaefer, F. (2015). WITHDRAWN: Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Versus Levamisole in Children and Adolescents With Idiopathic Nephrotic Syndrome: Results of a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.04.048>
- Carter, S. A., Mistry, S., Fitzpatrick, J., Banh, T., Hebert, D., Langlois, V., Pearl, R. J., Chanchlani, R., Licht, C. P. B., Radhakrishnan, S., Brooke, J., Reddon, M., Levin, L., Aitken-Menezes, K., Noone, D., & Parekh, R. S. (2020). Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*, 5(4), 426–434. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.015>
- Chan, E. Y. hin, & Boyer, O. (2025). Childhood idiopathic nephrotic syndrome: recent advancements shaping future guidelines. In *Pediatric Nephrology* (Vol. 40, Issue 8, pp. 2431–2442). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06634-9>
- Floege, J., Gibson, K. L., Vivarelli, M., Liew, A., Radhakrishnan, J., & Rovin, B. H. (2025). KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney International*, 107(5), S241–S289. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.007>
- Mazo, A., Kilduff, S., Pereira, T., Solomon, S., Matloff, R., Zolotnitskaya, A., & Samsonov, D. (2024). Mycophenolate Mofetil Versus Prednisone for Induction Therapy in Steroid-Sensitive Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: An Observational Study. *Kidney Medicine*, 6(3). <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100776>
- Moorani, K. N., Hotchandani, H. M., Zubair, A. M., Lohana, N. C., & Veerwani, N. R. (2019). Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: Single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC Nephrology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1347-5>

Noone, D. G., Iijima, K., & Parekh, R. (2018). Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*, 392(10141).

Sharma, S., Kalra, S., Shukla, S., & Sharma, P. (2022). Clinical efficacy of mycophenolate mofetil versus levamisole therapy in frequently relapsing and steroid dependent childhood nephrotic syndrome – A retrospective comparative analysis. *Nephrology*, 27(9), 758–762. <https://doi.org/10.1111/nep.14067>

Singh, J., Afzal, K., & Abqari, S. (2020). Daily Levamisole versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Frequently Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: An Open-Label Non-inferiority Randomized Controlled Trial. *Asian Journal of Pediatric Nephrology*. https://doi.org/10.4103/AJPN.AJPN_5_20

Sinha, A., Puraswani, M., Kalaivani, M., Goyal, P., Hari, P., & Bagga, A. (2019). Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney International*, 95(1), 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.039>

Vivarelli, M., & Emma, F. (2019). Levamisole for children with nephrotic syndrome: new evidence for the use of an “old” drug. In *Kidney International* (Vol. 95, Issue 1, pp. 25–28). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.008>

Webb, N. J. A., Woolley, R. L., Lambe, T., Frew, E., Brettell, E. A., Barsoum, E. N., Trompeter, R. S., Cummins, C., Deeks, J. J., Wheatley, K., & Ives, N. J. (2019). Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome: Phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *The BMJ*, 365. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1800>