



Nationell riktlinje

2026

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Riktlinjer för utredning och behandling av eosinofil esofagit

Datum för fastställande: 2026-06-02

Datum för översyn: 2027-06-02

Datum för revidering: 2030-06-02

Arbetsgruppens ordförande:

Marie Carlson, Adj Professor, Överläkare, Gastrosektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala,
marie.carlson@akademiska.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Sara Andersson, Dietist, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Aldona Dlugosz, Docent, Överläkare, Östermalms Specialistläkarmottagning, Stockholm

Christer Janson, Professor, Överläkare, Allergolog, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Helen Larsson, Docent, Överläkare, Öron-Näsa-Hals, Norra Älvsborgs Länssjukhus, Trollhättan

Maria Ling Lundström, PhD, Överläkare, Gastrosektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Soran Rabin Bozorg, PhD, ST-läkare, Gastroenterologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Franziska Thimm, Specialistläkare, Patologen, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Helena Thulin, PhD, Biträdande Överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Kotryna Truskaite, Biträdande Överläkare, Gastroenterologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Innehåll

Introduktion.....	2
Diagnostik och utredning	2
Behandling	4
Monitorering -uppföljning.....	9
Referenser.....	13

Introduktion

Eosinofil esofagit (EoE) är en kronisk, immunmedierad inflammatorisk sjukdom i esofagus. EoE kan drabba alla åldrar men har högst incidens hos individer mellan 20–40 år och är mer vanligt förekommande hos män (3:1) (1). Under senaste tjugo åren har incidensen av EoE tydligt stigit där en successivt ökad medvetenhet om diagnosen sannolikt bidragit. Incidensen i Sverige uppskattas idag till 5.3-7.7/100 000 med viss regional variation (2-4). Den bakomliggande orsaken till EoE är multifaktoriell där uppkomstmekanismen tros vara en genetiskt driven interaktion mellan omgivningsfaktorer och immunsystemet. En ökad permeabilitet i esofagusepitelet möjliggör att födoämnesallergener och till viss del även luftburna allergener aktiverar immunsystemet, vilket leder till en T-cellsmedierad typ-2 inflammation. Vidare sker en ytterligare rekrytering och aktivering av eosinofila granulocyter som frisätter specifika cytokiner, vilket ger de kliniska symptomen samt på sikt strukturella förändringar med väggförtjockning och fibros (1). Vid EoE finns en samsjuklighet med allergisk astma, födoämnesallergi och pollenallergi. Studier har inte kunnat påvisa vare sig någon ökad cancerrisk eller ökad mortalitet hos patienter med EoE jämfört med friska släktingar eller befolkningen i stort (5, 6).

Diagnostik och utredning

Rekommendation

<ul style="list-style-type: none">• Diagnosen EoE baseras på a) symtom på esofageal dysfunktion, b) histopatologiskt påvisande av ≥ 15 eosinofiler/högförstoringsfält i biopsier från matstrupen c) avsaknad av andra förklaringar till eosinofilin
<ul style="list-style-type: none">• Patienter med dysfagi ska gastroskoperas och provtas med minst 6 biopsier på 3 olika nivåer även om den makroskopiska bilden är normal
<ul style="list-style-type: none">• I frisk matstrupe finns normalt inga eosinofiler, vid GERD kan lindrigt förhöjda nivåer (ffa i distala biopsier) förekomma

Diagnosen EoE baseras enligt internationella konsensusriktlinjer på (a) symtom relaterade till esofageal dysfunktion och (b) histopatologiskt påvisande av ≥ 15 eosinofiler/högförstoringsfält (high power field – HPF) i minst en av biopsierna från esofagusslemhinnan när (c) andra alternativa förklaringar till eosinofilin anses uteslutna (1). Samtliga diagnoskriterier (a+b+c) skall var uppfyllda för diagnosen EoE.

a) De vanligaste symtomen vid EoE hos vuxna är sväljningssvårigheter, känslan av att mat har svårt att passera genom matstrupen och/eller återkommande problem med akut stopp då fast föda fastnar i matstrupen. Mindre vanliga symtom kan vara smärta bakom bröstbenet, epigastrialgier, kräkningar och regurgitationer. Sväljningssvårigheter vid intag av flytande föda är ovanligt. Sura uppstötningar kan förekomma särskilt om patienten har både EoE och gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

b) Hos en frisk individ förekommer inga eosinofiler i esofagusslemhinnan. Vid GERD kan antalet vara lätt förhöjt (vanligen <5 eosinofiler/HPF) oftast i distala esofagus. Vid EoE ses minst 15 eosinofiler/HPF i minst en biopsi.

c) Tillstånd, om än ovanliga, som kan vara associerade med ökad förekomst av eosinofiler i esofagusslemhinnan inkluderar utöver GERD även hypereosinofilt syndrom, Crohns sjukdom, bindvävnadssjukdomar, läkemedelsorsakade förändringar, graft-versus-host disease (GVHD) m. fl.

Endoskopi med biopsier

Patienter med sväljningsbesvär ska gastroskoperas och biopsieras oavsett utseende i esofagus. Totalt bör minst 6 biopsier tas från esofagus, fördelade på 3 olika nivåer (distala, mellersta och proximala delen). Biopsierna riktas i första hand mot områden med avvikande bild då inflammatoriska förändringar ofta är fläckvisa (1).

Makroskopiska fynd

Typiska förändringar vid EoE är ödem/minskad kärlteckning, vita exsudat, longitudinella fåror, och fibrotiska förändringar (koncentriska ringar, strikturer). Som stöd i bedömningen bör ”EoE Endoscopic Reference Score” (EREFS) användas (7) (*Figur 1*). Observera att 10–25% av patienter med EoE saknar makroskopiska avvikelser.

Histologi

Histologiskt kännetecknas EoE av en eosinofildominerad inflammation i esofagusepitelet och antal eosinofiler per HPF ska efterfrågas specifikt på PAD-remissen. Andra histologiska karakteristiska vid EoE är eosinofila mikroabscesser, superficiell distribution av eosinofiler, dyskeratos av ytepitelet, degranulering och lamina propria-fibros (8) (*Figur 2*).

Provtagning/utredning

Det finns i dagsläget inga kända diagnostiska blodbaserade markörer för EoE. Ett ökat antal eosinofila granulocyter i blodet kan förekomma men är inte specifikt för EoE. Patienter med EoE har en ökad risk för andra allergiska sjukdomar varför riktade utredningar av tillstånd som astma och födoämnesallergier kan övervägas vid klinisk misstanke. Hos patienter med reflux kan 24-h pH mätning/impedansmätning övervägas för att utesluta eller bekräfta inslag av GERD. Manometri eller hypofarynx/esofagus-röntgen har ingen plats i utredningen av EoE.

Behandling

Rekommendation

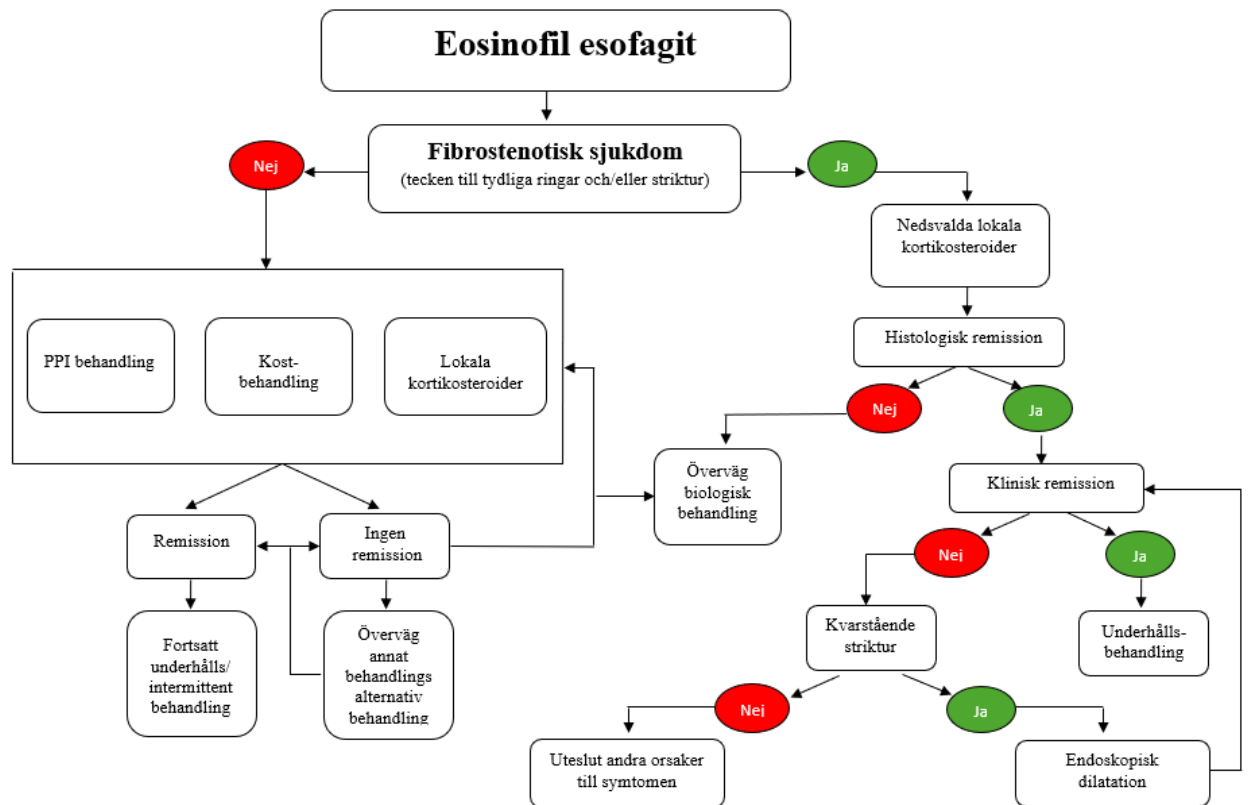
<ul style="list-style-type: none">• Målet för EoE-behandling är att uppnå klinisk och histologisk remission (<15 eosinofiler/HPF)
<ul style="list-style-type: none">• Behandlingsalternativen inkluderar läkemedel inklusive PPI och lokalt verkande steroider samt kost och i avancerade fall biologisk terapi eller endoskopisk dilatation
<ul style="list-style-type: none">• Vid tecken på fibrostenotisk sjukdom bör lokalt verkande steroider alltid ingå i behandlingen

Behandling kan delas in i induktions- och underhållsbehandling. Målsättningen är att minska kliniska symtom och att uppnå histologisk remission och därigenom förebygga fibrosutveckling (9). Långtidsbehandling är indicerat då EoE är en kronisk inflammatorisk sjukdom. Behandlingsalternativ vid EoE utan inbördes ordning inkluderar:

- Läkemedel
 - protonpumpshämmare (PPI)
 - lokalt verkande kortikosteroider
 - biologisk behandling
- Kost
- Endoskopisk dilatation

Valet av behandling bör utgå från symtom, endoskopisk bild (fibrostenotisk fenotyp ja/nej) och patientens preferenser (*Figur 3*). Vid fibrostenotisk sjukdom (ex trachealisering eller

befintlig stenosis) rekommenderas lokalt verkande kortikosteroider (1). Vid avsaknad av fibrostenotiska inslag finns flera möjliga behandlingsalternativ. Vid otillräckligt svar på lokalt verkande kortikosteroider kan biologisk terapi övervägas där behandling bör ske i samråd med högspecialiserat centrum (1).



Figur 3. Behandlingsalgoritm EoE

Induktionsbehandling

Protonpumpshämmare (PPI) rekommenderas vid okomplicerad EoE (*Tabell 1*) i avsaknad av fibrostenotiska inslag. Med PPI-behandling, som främst har en antiinflammatorisk effekt, uppnår ca 45 % histologisk remission (10).

Lokalt verkande kortikosteroider rekommenderas vid EoE med fibrostenotiska inslag (*Tabell 1*). **Budesonid** som munsönderfallande tablett (Jorveza) är förstahandsval bland lokalt verkande kortikosteroider där 62–95% uppnår histologisk remission efter 6–12 veckor (1). Utöver Budesonid kan nedsvald **Flutikason** i aerosol- och nässpraysform (Flutide

Evohaler/ Flutikason) övervägas som off-label behandling och utgör ett mindre kostsamt alternativ.

Korrekt läkemedelsadministrering är avgörande och patienterna bör avstå från att äta eller dricka i minst 30 minuter efter läkemedelsintag, helst längre. Kvällsdosen som tas strax före sänggående och efter munhygien ger den längsta och bästa effekt. Den vanligaste komplikationen till lokalt verkande kortikosteroider är oral/esofageal Candida (ca 4 - 24 %) som ofta är asymtomatisk. Behandling med lokalt verkande kortikosteroider behöver inte avslutas vid oral/esofageal Candida, men infektionen bör behandlas med antimykotika (Nystatin 1ml x 4 i 2 v, nedsväljes). Systemiska steroidkomplikationer inklusive binjurebarkspåverkan är mycket ovanliga vid behandling med lokalt verkande kortison (11).

Tabell 1. Läkemedelsbehandling vid EoE, preparat och doseringsförslag

Läkemedel		Induktionsbehandling, 8-12v	Underhållsbehandling, tills vidare
Protonpumps- hämmare	K. Omeprazol/ K. Esomeprazol	20 mg, 1x2	20 mg, 1x1
	K. Lanzoprazol	30 mg, 1x2	30 mg, 1x1
	K. Pantoprazol	40 mg, 1x2	40 mg, 1x1
Lokalt verkande kortikosteroider	Munsönderfallande tablett Budesonid (Jorveza)	1 mg, 1x2	0,5 mg, 1x2 <i>eller</i> 1 mg, 1x1 (till natten)
Biologisk behandling	Dupilumab subkutan injektion	300 mg, 1 g/vecka	300 mg, 1 g/vecka

Underhållsbehandling

Eosinofil esofagit är en kronisk inflammatorisk sjukdom och därav viktigt med långtidsbehandling. Behandling med **PPI** rekommenderas fortgå i lägsta möjliga dos som bevarar symptomfrihet och histologisk remission. Långtidsuppföljning har visat att med bibehållen underhållsdosering av PPI kvarstår upp mot 70% av patienterna i histologisk remission (10). Patienter med otillräcklig respons på induktionsbehandling med enbart PPI, kan ändå ha nytta av PPI som underhållsbehandling efter induktion med lokalt verkande

kortikosteroider (1). Kombinationsbehandling med lokalt verkande kortison och PPI kan övervägas vid EoE och samtidig GERD, vilket förekommer i 24% av fallen (1).

Vid behandling med **lokalt verkande kortikosteroider** behöver en stor andel EoE-patienter kontinuerlig behandling, där minsta möjliga dos som bibehåller remission bör eftersträvas. Att underhållsbehandling är viktig har visats i studier där ca 80% får histologiskt återfall inom 6–12 månader efter avslutad remissionsinducerande behandling (1).

Biologisk behandling

Dupilumab är en IL-4 och IL-13 hämmare som dämpar typ 2-inflammation och som ger histologisk remission hos cirka 60 % patienterna (12). Behandlingen ges som en subkutan injektion varje vecka. Dupilumab kan övervägas för patienter med allergisk samsjuklighet som inte svarar på standardbehandling (1, 13) och medicineringen bör skötas av specialiserade centra.

Övriga läkemedel

Systemiska kortikosteroider, thiopuriner, antihistaminer, leukotrienreceptorantagonister, mastcells-stabiliserare, anti-TNF- α , anti-IgE- och anti IL-5 inhibitorer har ingen säker effekt vid EoE och rekommenderas därför inte (1, 13).

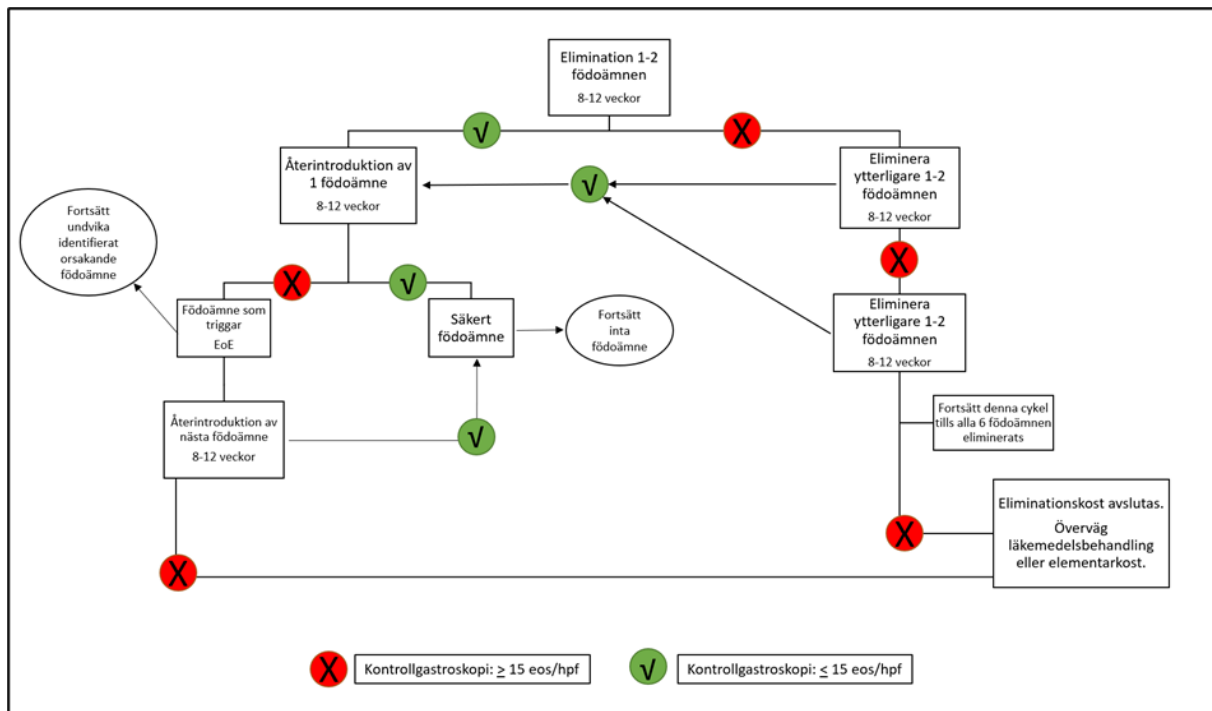
Kostbehandling vid EoE - eliminationskost

Kostbehandling kan användas som induktionsterapi vid EoE, där eliminationskost rekommenderas i första hand. Patienter som ordinerar eliminationskost bör remitteras till dietist med erfarenhet av EoE (1,13).

Eliminationskost innebär att 1–6 födoämnen elimineras under 8–12 veckor, följt av klinisk, endoskopisk och histologisk utvärdering (1). Histologisk remission uppnås hos cirka 40–65%, med högre remissionsfrekvens vid mer omfattande elimination (14). Kända triggerfödoämnen för EoE är mjölk, vete/gluten, ägg, soja/baljväxter, nötter, fisk och skaldjur, där mjölk och vete/gluten är de vanligaste.

Vid kostbehandling används två huvudsakliga metoder:

- Upptrappningsmetoden:** elimination av 1–2 födoämnen (oftast mjölk, gluten) och utvidgning vid utebliven remission (14) (Figur 4).
- Nedtrappningsmetoden:** samtidig elimination av 6 födoämnen med en successiv återintroduktion (1).



Figur 4. Flödesschema över upptrappnings- och nedtrappningsmetod för eliminationskost

För bästa möjliga följsamhet och effektivitet rekommenderas idag en mindre restriktiv elimination med upptrappningsmetoden (15). Det råder viss osäkerhet kring exakta födoämnesval i eliminationen (t.ex. vete eller gluten, soja eller baljväxter); här föreslås i första hand gluten och baljväxter.

Elementarkost (aminosyrabaserade näringsdrycker) kan övervägas vid svår eller refraktär EoE eller om man vill undvika läkemedelsbehandling (1,13).

Utvärdering och återintroduktion

Eliminationskost kan påbörjas som första behandling eller direkt efter utebliven effekt av farmakologisk behandling, och kontrollgastroskopi bör ske 8–12 veckor efter start. Vid övergång från en fungerande farmakologisk behandling bör kontrollgastroskopi utföras 12–16

veckor efter PPI behandling och 16–20 veckor efter lokalt verkande kortikosteroider för tydlig differentiering av behandlingseffekter (1).

Vid klinisk och histologisk remission återintroduceras ett födoämne i taget var 8-12:e vecka med gastroskopi och biopsi efter varje steg (1).

Endoskopisk dilatation

Dilatation bör om möjligt undvikas som första behandlingsalternativ. Vid fibrostenotisk sjukdom bör patienten behandlas med lokalt verkande kortison i minst 12 veckor före planerad dilatation och för att undvika re-stenos bör steroidbehandling fortgå även efter dilatation (13). Dilatation påverkar inte den underliggande inflammationen och måste ofta upprepas. Risken för perforation vid dilatation är <0,5% (1) och är inte större än hos patienter med stenosis av annan genese (1).

Uppföljning

Rekommendation

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Behandlingsutvärderingen vid EoE bör bestå av klinisk, endoskopisk och histologisk kontroll där målet är remission |
| <ul style="list-style-type: none">• Vid stabil adekvat remission av EoE rekommenderas klinisk kontroll var 1–2 år, samt endoskopisk och histologisk kontroll vid behov |

Utvärdering av behandling

Behandlingsutvärderingen vid EoE bör bestå av klinisk, endoskopisk och histologisk kontroll och rekommenderas efter 8–12 veckor från det att en ny terapi startats (12-24 veckor för dupilumab) (13). För adekvat klinisk respons krävs symptomfrihet utan tecken till kompensande beteenden. Kompletta endoskopisk remission utgörs av EREFS = 0, men för en adekvat respons kan ett värde på ≤ 2 anses räcka. För histologisk utvärdering krävs liksom vid diagnos minst 6 biopsier från 3 olika nivåer i esofagus (1). Histologiskt betraktas <15 eosinofiler/HPF som ett rimligt behandlingsmål för de flesta patienter. En markant minskning av eosinofilalet kan i vissa fall utgöra adekvat histologisk respons trots att villkoret om <15 eosinofiler/HPF ej uppfylls. Det bör även noteras att det histologiska behandlingssvaret inte

alltid är kongruent med det symtomatiska och det endoskopiska svaret, och biopsier från esofagus enligt ovan bör således alltid ingå vid utvärdering av insatt behandling.

Indikation för behandlingseskalering

Otillräcklig klinisk respons: Återgång till induktionsdos **bör** övervägas innan endoskopisk kontroll hos patienter med underhållsbehandling. Endoskopisk och histologisk kontroll bör däremot alltid föregå eventuellt preparatbyte. Vid otillräcklig klinisk och histologisk respons **ska** behandlingseskalering övervägas oberoende av endoskopisk bild. Vid tecken till samtidig symptomgivande striktur bör dilatation erbjudas (*Figur 3*). Vid otillräcklig klinisk respons hos patient med adekvat endoskopisk och histologisk respons utan tecken till striktur bör andra orsaker till symptomen uteslutas.

Otillräcklig endoskopisk respons: Vid adekvat klinisk respons med både otillräcklig endoskopisk och histologisk respons **bör** behandlingseskalering övervägas. Isolerade endoskopiska fynd hos patienter med adekvat klinisk och histologisk respons bör i första hand betraktas som kroniska resttillstånd.

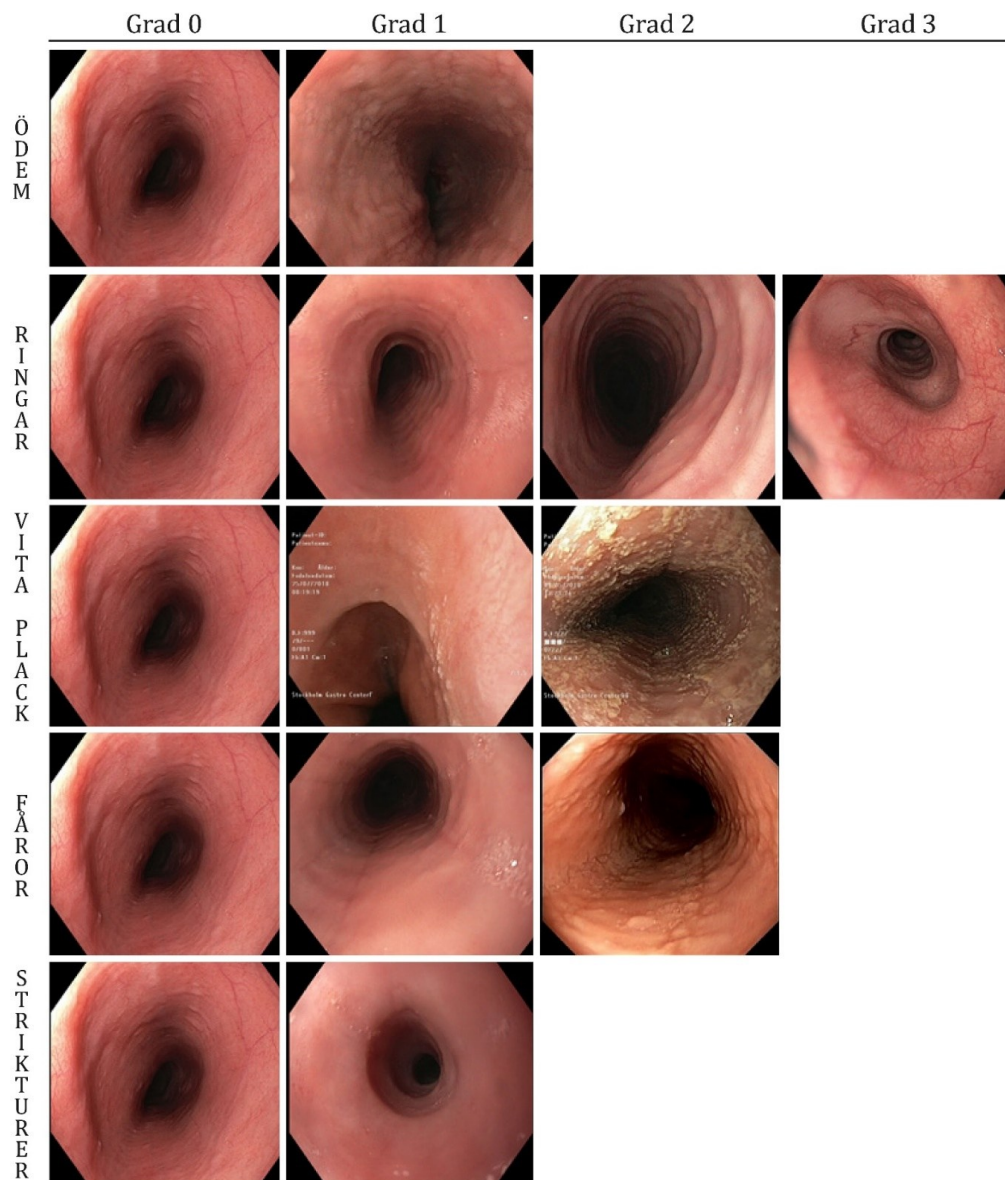
Otillräcklig histologisk respons: Vid både otillräcklig klinisk respons och histologisk respons **ska** behandlingseskalering övervägas oberoende av endoskopisk bild. Vid otillräcklig histologisk respons (signifikant reduktion av eosinofiler men fortsatt >15/HPF) hos patienter med adekvat klinisk och endoskopisk respons **kan** behandlingseskalering övervägas.

Långtidsuppföljning

Vid adekvat behandlingsrespons bör uppföljning med klinisk, endoskopisk och histologisk kontroll genomföras efter 1–2 år. Vid fortsatt adekvat klinisk, endoskopisk och histologisk respons rekommenderas därefter klinisk kontroll var 1–2 år, samt endoskopisk och histologisk kontroll vid behov. Vid komplicerade fall med otillräcklig respons eller fibrostenotisk sjukdom bör tätare kontroller övervägas.

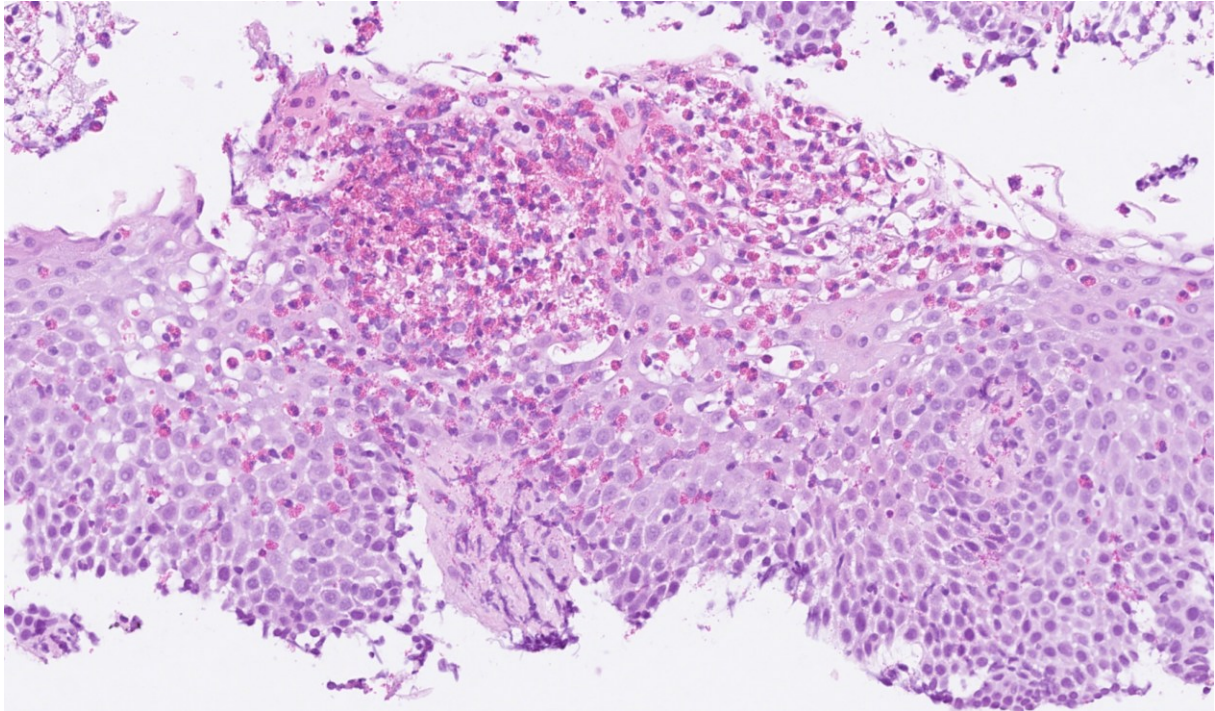
Patienter med EoE där inflammationen inte svarar på varken protonpumpshämmare, Budesonid eller kostbehandling utgör specialfall. I dagsläget finns det inga allmänna rekommendationer hur dessa patienter ska behandlas, men Dupilumab bör övervägas. Vid svårbehandlade fall bör diskussion föras med sakkunnig gastroenterolog på regionklinik.

Figurer

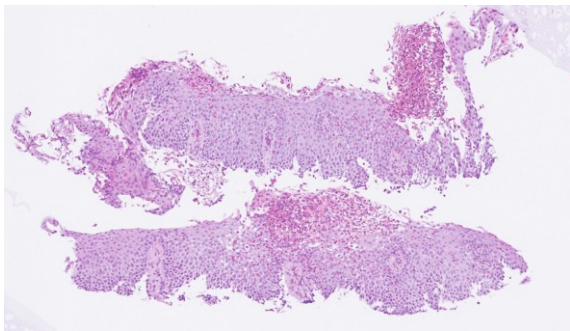


Figur 1 EoE Endoscopic Reference Score” (EREFS)

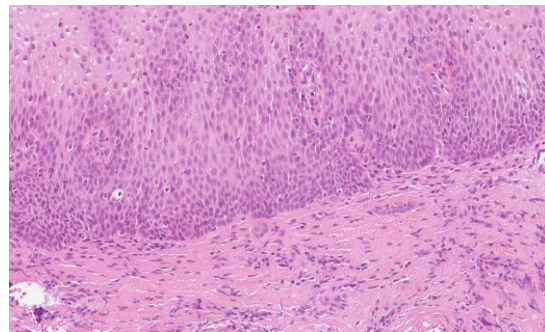
- Ödem (Edema) Grad 0 tydlig vaskularisering, Grad 1 ingen synlig vaskularisering;
- Ringar (Rings) Grad 0 inga, Grad 1 diskret ringbildning, Grad 2 tydliga ringar, Grad 3 rigida ringar, kan ej passeras;
- Vita plack (Exudates) Grad 0 inga, Grad 1 milda - omfattar mindre än 10% av ytan, Grad 2 svåra - mer än 10 % av ytan;
- Längsgående fåror (Furrows) Grad 0 inga, Grad 1 diskreta, Grad 2 djupa;
- Striktur (Stenos) Grad 0 frånvarande, Grad 1 närvarande. Foto: Aldona Dlugosz.



Figur 2a): Rikligt med intraepiteliale eosinofiler med bildning av eosinofila abscesser (hög förstoring). Foto: Franziska Thimm.



Figur 2b) Översiktssbild som visar fynd förenliga med EoE (låg förstoring)



Figur 2c) Fibros

Referenser

1. Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, *et al.* ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*, 2025;120:31-59. Doi: 10.14309/ajg.0000000000003194.
2. Plate J, Söderbergh T, Bergqvist J, *et al.* Eosinophilic esophagitis prevalence, incidence, and presenting features: a 22-year population-based observational study from southwest Sweden. *Diseases of the Esophagus* 2025;38:1-7. Doi: 10.1093/dote/doi025.
3. Dlugosz A, Berglund A, Uhde M. The epidemiology of eosinophilic esophagitis in Sweden - a nationwide population-based study. *Scand J Gastroenterol*, 2025;60:1-9. Doi: 10.1080/00365521.2024.2440787.
4. Bozorg SR, Bergman D, Carlson M, *et al.* Increasing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis: A nationwide population-based study from 2005 to 2021. DDW, May 2-5, 2026. Accepted as ePoster Showecase.
5. Uchida AM, Schuman SS, Pyne A, *et al.* Risk of Cancer Diagnosis in Patients With Eosinophilic Esophagitis Using a Nationwide Swedish Population Cohort. *United European Gastroenterol J*. 2024;12:1378-1387. Doi: 10.1002/ueg2.12713.
6. Røjler L, Garber JJ, Roelstraete B, *et al.* Mortality in Eosinophilic Esophagitis - a nationwide, population-based matched cohort study from 2005 to 2017. *Ups J Med Sci*. 2021;31:126. Doi: 10.48101/ujms.v126.7688.
7. Hirano I, Moy N, Heckman MG, *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*, 2013;62:489-95. Doi: 10.1136/gutjnl-2011-301817.
8. Svensk Förening för Patologi, GI-KVAST. Gastrointestinal patologi – esofagus. Edling B. Stockholm: Svensk Förening för Patologi; 2025.
9. Chang NC, Thakkar KP, Ketchem CJ, *et al.* A Gap in Care Leads to Progression of Fibrosis in Eosinophilic Esophagitis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;20:1701–1708. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.028.
10. Lucendo AJ, Gutiérrez-Ramirez L, Tejera-Munoz A, *et al.* EUREOS Guidelines committee. Proton Pump Inhibitors for Inducing and Maintaining Remission in Eosinophilic Esophagitis: An updated Systemic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23:2115-2127. Doi: 10.1016/j.cgh.2025.01.016.
11. Biedermann L, Schlag C, Straumann A, *et al* and International EOS-2 Study Group. Efficacy and Safety of udesonide Orodispersible Tablets for Eosinophilic Esophagitis up to 3 Years: An Open-Label Extension Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23:2144-2154. Doi: 10.1016/j.cgh.2024.10.034.

12. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, *et al.* Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2022;387:2317-30. Doi: 10.1056/NEJMoa2205982.
13. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, *et al.* British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut.* 2022;71:1459-87. Doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326.
14. Arias Á, Tejera-Muñoz A, Gutiérrez-Ramírez L, *et al.* EUREOS Guidelines Committee. Efficacy of Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024;16(14). Doi: 10.3390/nu16142231.
15. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, *et al.* One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:408-21. Doi: 10.1016/S2468-1253(23)00012-2.