



2026-05-12

Oklar feber hos vuxna: inflammationsmarkörers roll inom infektionssjukvård. En litteraturöversikt

Författare:

Lucie Gajda, ST- läkare
Infektionskliniken, NU sjukvården

Rapport: 286929 (rapportnr FoU i VGR), 2026

Litteraturstudie 2026

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/vgr/project/286929>

Utförd under ST i Infektionssjukdomar
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Olof Thoreson, Specialistläkare i Allmänmedicin och Medicine Doktor,
Wästerläkarna VC

Studierektor:

Anders Winstrand, Specialistläkare inom Infektionssjukdomar

Sammanfattning

Bakgrund

Feber är ett vanligt kliniskt symtom och avspeglar aktivering av immunförsvaret. Vid oklar feber (fever of unknown origin, FUO) kvarstår den bakomliggande orsaken oklar trots den initiala utredningen, vilket bidrar till att detta är diagnostiskt utmanande och ofta kräver ett multidisciplinärt omhändertagande. Inflammationsmarkörer används rutinmässigt i klinisk praxis, men deras roll för diagnostisk vägledning vid FUO är ännu inte tydligt sammanställt.

Syfte/frågeställning

Att kartlägga och sammanfatta vetenskaplig litteratur om betydelsen av inflammationsmarkörer för klinisk vägledning vid handläggning av vuxna patienter med oklar feber inom infektionssjukvård.

Metod

Litteraturoversikt (scoping review) enligt Arksey och O'Malley. Litteratursökning utfördes i PubMed och Embase.

Resultat

Nio kohortstudier inkluderades var sex av dem med fokus på relationen mellan inflammationsmarkörer och orsak till FUO. Majoriteten av dessa studier genomfördes utanför Europa. Andel av patienter med infektiös genes varierade mellan de inkluderade arbetena. Resultaten var inte enhetliga vad gäller kopplingen mellan enskilda inflammationsmarkörer och etiologi. Två studier fokuserade specifikt på scoringsystem inom differentialdiagnostik. Ytterligare tre studier fokuserade på andra perspektiv som resultat av PET, spontan regress och mortalitet.

Konklusion

Sammanställningen av sex studier tyder på att ingen enskild inflammationsmarkör är specifik för infektion vid FUO. Flera studier i olika sammanhang behövs. Scoringsystem kan förbättra diagnostisk prestanda, extern validering av dessa system är nödvändiga. Inflammationsmarkörer kan även ha prognostiskt värde avseende andra aspekter. En kunskapslucka finns avseende patienter med immunsuppression och FUO.

Nyckelord

Oklar feber (FUO), inflammationsmarkörer, infektionssjukvård, scoping review

Bakgrund

Feber som kliniskt symtom

Feber fungerar som en del av kroppens alarmsystem och bidrar till att aktivera immunförsvaret (1). I vissa fall blir feber långdragen och orsaken kan inte fastställas trots den initiala utredningen; tillståndet benämns då fever of unknown origin (FUO).

Centrum för kroppens värmereglering är beläget i hypotalamus i hjärnan. Hypotalamus höjer kroppstemperaturen som svar på endogena pyrogener. Dessa frisätts från leukocyter (LPK) efter kontakt med exogena pyrogener, såsom mikroorganismer, andra främmande ämnen eller vissa steroidhormoner (2). Den ökade kroppstemperaturen bidrar till aktivering av olika typer av immunceller som producerar cirkulerande cytokiner vilka utgör den första försvarslinjen, exempelvis interleukin-6 (IL-6) (1), som stimulerar produktion av akutfasproteiner som syntetiseras i levern (3). Koncentrationen av så kallade positiva akutfasproteiner, som C-reaktivt protein (CRP), serum amyloid A (SAA), haptoglobin, ferritin, fibrinogen samt procalcitonin (PCT), stiger. Medan koncentrationen av så kallade negativa akutfasreaktanter, som albumin, sjunker (4). Sänkingsreaktion (SR) är ett indirekt mått på akutfasproteiner, främst fibrinogen som stiger vid stigande SR (5). Kolonistimulerande faktorer, interleukiner, tumörnekrosfaktor och komplementkomponenter reglerar mognad av LPK i benmärgen samt deras frisättning ut i blodcirkulationen (6).

Analys av vissa akutfasproteiner kan användas i både utredande och diagnostiskt syfte samt för uppföljning. Dessa akutfasproteiner benämns inflammationsmarkörer (7). LPK kan vara förhöjd vid bland annat infektion, inflammation och malignitet. Differentialdiagnostiken vid förhöjt LPK är bred, och en närmare analys med differentialräkningen är därför värdefull (6).

Vad är "fever of unknown origin" (FUO)?

Den första formella definitionen av FUO presenterades 1961 av Robert G. Petersdorf och Paul B. Beeson. Definitionen omfattade 1) feber över 38,3 °C vid upprepade tillfällen, 2) sjukdomsduration överstigande tre veckor samt 3) avsaknad av fastställd diagnos trots en veckas inneliggande utredning (8). Med tanke på teknologiska framsteg och förändrad vårdstruktur har definitionen reviderats avseende tidskriterier och vårdnivå. Kravet på inneliggande utredning har förkortats till tre dagar, och kriterier för

öppenvårdsutredning har inkluderats, där diagnos inte kunnat fastställas efter tre öppenvårdsbesök (9).

Begreppet FUO är väletablerad i den engelskspråkiga litteraturen. Andra förekommande benämningar är unexplained fever, fever without source, fever with no obvious cause samt den latinska termen febris incertae causae. I ett svenskt sammanhang saknas en helt etablerad motsvarighet; begreppen oklar feber eller feberutredning och ICD-kod "R 50.9 Feber, ospecificerad" kan användas.

Etiologi till FUO

Orsaker till FUO kan delas in i fem huvudkategorier: infektion, malignitet, icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar, övriga orsaker (exempelvis läkemedelsutlöst feber, självförvållad feber, hypertyreos, tromboembolisk sjukdom eller psykogen feber) samt fall där bakomliggande orsak förblir okänd trots omfattande utredning (10).

Diagnostiska verktyg vid FUO

Varken globalt eller i Sverige finns några evidensbaserade riktlinjer för utredning av FUO i form av vårdprogram eller riktlinjer. Rekommenderade tillvägagångssätt baseras i stor utsträckning på individuell expertbedömning.

Grunden i utredningen av FUO utgörs av omfattande anamnes och en noggrann klinisk undersökning. Basal utredning av FUO omfattar blodprover, inklusive inflammationsmarkörer såsom CRP och SR samt blodstatus med differentialräkning. Därtill ingår lungröntgen, urinsticka samt urin- och blododlingar (7).

Vidare utredning styrs av symtom, anamnestiska uppgifter och statusfynd och kan inkludera bland annat serologiska och molekylärdiagnostiska metoder, utvidgade odlingar, biopsi samt bilddiagnostik såsom ultraljud och röntgenundersökningar eller positronemissionstomografi (PET) (7).

FUO som klinisk utmaning

Trots det medicinska framsteget inom diagnostik, såsom PET-CT samt framsteg inom molekylärbiologiska metoder, kvarstår FUO som en utmaning som sträcker sig över flera specialiteter, inklusive infektionssjukdomar (10).

Analys av inflammationsmarkörer är lättillgänglig, kostnader är låga och kräver ingen särskild specialistkompetens. Blodprovtagning är minimalt

invasiv och innebär ingen exponering för strålning. Trots dessa fördelar är kunskapen om inflammationsmarkörernas roll vid FUO fortfarande otillräckligt sammanställd.

Syftet

Syftet med denna studie är att kartlägga och sammanfatta vetenskaplig litteratur om inflammationsmarkörer som klinisk vägledning vid handläggning av vuxna patienter med oklar feber inom infektionssjukvård.

Vilka inflammationsmarkörer används idag? Finns det inflammationsmarkörer specifika för infektion som bakomliggande orsak till FUO?

Metod

Studiedesign

En kartläggande litteraturoversikt genomfördes i enlighet med metoden beskriven av Arksey och O'Malley (11). För att säkerställa hög kvalitet och reproducerbarhet användes PRISMA-checklistan (12).

Formulering av forskningsfråga

En PIO-modell användes för att identifiera forskningsfrågan:

- P (Population): Vuxna patienter (≥ 18 år) med FUO inom infektionssjukvården
- I (Intervention): Bedömning av inflammationsmarkörer
- O (Outcome): Klinisk vägledning vid handläggning av FUO

Baserat på detta formulerades forskningsfrågan som:

Hur används inflammationsmarkörer som klinisk vägledning vid handläggning av vuxna patienter med FUO inom infektionssjukvården?

Sökstrategi

Litteratursökningen genomfördes den 18 februari 2026 i databaserna PubMed och Embase. Söksträngen utvecklades i samarbete med en bibliotekarie vid Biomedicinska biblioteket i Göteborg samt handledare. Samma sökstrategi användes i båda databaserna:

(“fever of unknown origin” OR “FUO” OR “unexplained fever” OR “prolonged febrile illness” OR “fever without source” OR “pyrexia of

unknown origin” OR “PUO”) AND (“inflammatory parameters” OR “inflammatory biomarkers” OR “inflammatory markers” OR “acute phase reactant” OR “acute phase reactants” OR “acute phase proteins” OR “APPs”).

Ett språkfilter tillämpades, vilket innebar att endast studier publicerade på engelska, svenska eller tjeckiska inkluderades.

Studieurval

Efter genomförda litteratursökningar avlägsnades dubletter från databaserna med både hjälp av Zotero och manuellt. Därefter tillämpades nedanstående inklusions- och exklusionskriterier vid urvalet av artiklar, först vid granskning av titel och abstrakt och därefter vid fulltextgranskning.

Inklusionskriterier:

- Vuxen population (≥ 18 år)
- FUO definierat som feber $> 38,3$ °C vid upprepade tillfällen samt en sjukdomsduration överstigande tre veckor

Exklusionskriterier:

- Fallstudier
- Grå litteratur såsom konferensposter, doktorsavhandlingar och brev
- Studier med huvudfokus på icke-infektiösa orsaker till FUO
- Studier publicerade på andra språk än engelska, svenska eller tjeckiska

Kartläggning och sammanställning av data

Relevanta data för forskningsfrågan identifierades och extraherades till Tabell 1 samt sammanställdes i löpande text. Studierna kategoriserades i tabellen utifrån variabeln inflammationsmarkörer. Sex av nio inkluderade studier fokuserade på sambandet mellan inflammationsmarkörer och bakomliggande orsak till FUO (13–18). Dessa sammanställdes med särskilt fokus på specifika markörer. Tre ytterligare studier analyserades separat eftersom de behandlade andra aspekter FUO (19–21).

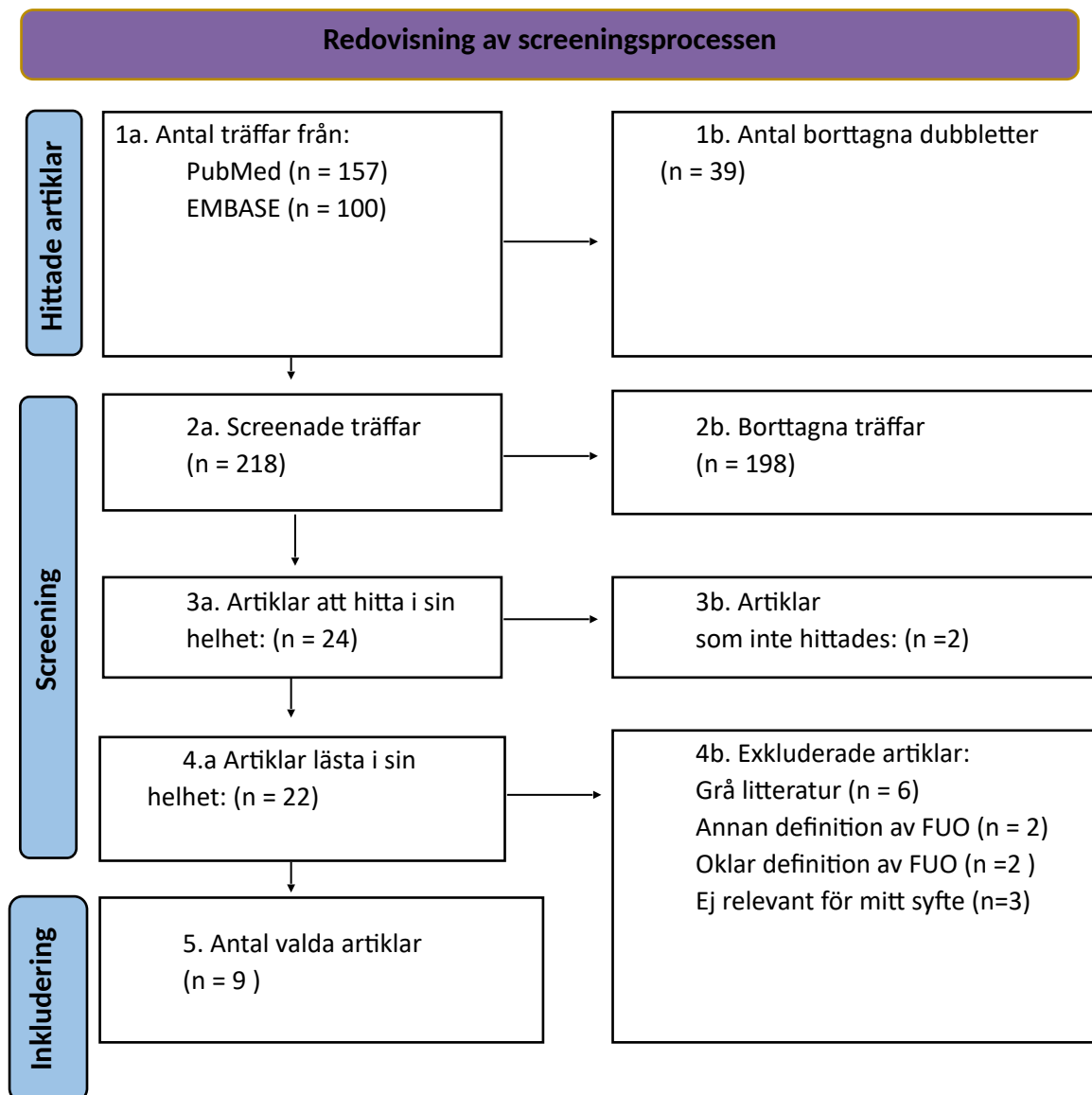
Etiska överväganden

Eftersom studien utgjorde en kartläggande litteraturöversikt krävdes inget eget etiskt godkännande. Etiska aspekter i de inkluderade studierna presenteras i resultat- och diskussionsdelen.

Resultat

Studieurval

Resultat av sökningar i databaserna PubMed och Embase gav 257 artiklar. Efter att 39 dubletter avlägsnats kvarstod 218 artiklar för genomgång. Efter granskning av titel och abstrakt, utifrån inklusions- och exklusionskriterierna, återstod 24 artiklar för fulltextgranskning, varav två inte fanns tillgängliga i fulltext. Av kvarvarande artiklar exkluderades sammanlagt 13 artiklar efter fulltextgranskning- de klassificerades som grå litteratur (n=6), hade en annan eller oklar definition av FUO (n=2 respektive n=3) och var inte relevanta för studiens syfte (n=3). Efter denna process återstod nio artiklar. I Figur 1 redovisas urvalsprocessen.



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocess enligt PRISMA (12)

Alla inkluderade studierna utom en hade erhållit etiskt godkännande. I studien av Buyschaert et al. (19) framgår det inte av fulltexten om etiskt godkännande eller informerat samtycke rapporterades.

Inkluderade studiernas övergripande karaktäristik

Inkluderade studier publicerades mellan år 2004 och 2025. De flesta studier undersökte populationer utanför Europa, i Kina (13,14,16,18,20) och i Japan (15,17) medan de resterande två studierna inkluderade populationer från Belgien (19,21). Alla studier utom en (14), där könsfördelningen inte rapporterades, hade en jämn fördelning mellan män och kvinnor i populationen. Populationsstorlek varierar mellan 74 och 853 patienter.

Författare Liu et al., Naito et al., och Xu et al. har skrivit två studier var. I dessa studier fanns helt (14,20) eller delvis (15,17) olika populationer. Vid samma population fanns en annan frågeställning (13,18).

Studiedesignen varierade mellan retrospektiva (14,15,17,20,21) och prospektiva kohortstudier (16,19). Två studier hade både en retrospektiv och prospektiv del (13,18).

Majoriteten av studierna exkluderade patienter med någon form av nedsatt immunförsvar (14–17,19–21). Samtliga studier utom en hade en nedre åldersgräns på ≥ 18 år; den ena studien (15) inkluderade patienter först från ≥ 20 års ålder. Alla studier utom två använde som en definition av feber temperatur $\geq 38,3$ °C. I dessa två studier (15,17) var gränsen i stället lägre, $\geq 38,0$ °C.

Studier med fokus på samband mellan inflammationsmarkörer och bakomliggande orsak till FUO

Sex av nio inkluderade studier fokuserade på sambandet mellan inflammationsmarkörer och bakomliggande orsak till FUO (13–18).

Vilka grupper som ställdes i jämförelse skilde sig mellan studierna. Tre studier analyserade relationen inom fem bakomliggande orsaker till FUO nämligen: infektion, icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar, malignitet, andra orsaker samt okänd orsak (14,16,17). Andelen av patienter med infektiösa genes i dessa studier varierar mellan 23,1% (17), 33,9% (14)

och 50,4% (16). Xu et al. (13,18) undersökte två specifika subgrupper av infektionsgruppen nämligen bakteriemi respektive bakteriella infektioner. Naito et al. (15) delade patienterna i en grupp med känd orsak och en grupp med okänd orsak.

LPK, neutrofilantal (NEU) och neutrofilandel (NEU%)

Ingen av studierna visade statistiskt signifikant skillnad i LPK mellan de undersökta grupperna (15–18). Xu et al. (13) analyserade inte LPK. Däremot var NEU och NEU% statistiskt signifikant högre i infektionsgruppen jämfört med malignitetsgruppen i en studie (16). En annan studie rapporterade en statistiskt signifikant högre NEU% i gruppen med bakteriell infektion jämfört med den samlade gruppen med övriga orsaker (18), medan ingen signifikant skillnad sågs vid bakteriemi (13).

CRP, PCT och SR

I två studier sågs ingen statistisk signifikant skillnad i CRP mellan fem olika FUO-subgrupper baserade på bakomliggande orsak (14,17). Däremot rapporterade Xie et al. (16) statistiskt signifikant lägre CRP i infektionsgruppen jämfört med malignitetsgruppen. I subgrupperna bakteriemi respektive bakteriell infektion sågs i stället statistisk signifikant högre CRP jämfört med en samlad grupp med övriga orsaker till FUO (13,18). Naito et al. (15) fann inte någon signifikant skillnad i CRP mellan grupper med känd respektive okänd orsak till FUO.

Statistisk signifikant högre PCT observerades i infektionsgruppen jämfört med gruppen med malignitet och gruppen med icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar (14) samt jämfört med gruppen med övriga orsaker till FUO (16). Däremot fann Naito et al. (17) inga signifikanta skillnader mellan dessa grupper. Både subgruppen med bakteriemi och bakteriell infektion uppvisade statistiskt signifikant högre PCT jämfört med den samlade gruppen av övriga orsaker till FUO (13,18). Naito et al. (15) såg däremot ingen statistisk signifikant skillnad i PCT mellan grupper med känd respektive okänd orsak till FUO.

SR var statistiskt signifikant lägre i infektionsgruppen jämfört med icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar (16). Varken Naito et al. (17) eller Liu et al. (14) fann däremot några signifikanta skillnader i SR mellan grupperna avseende bakomliggande orsak till FUO. Inte heller Xu et al. (18) fann någon statistiskt signifikant skillnad mellan subgruppen med bakteriell infektion och den samlade gruppen med alla övriga orsaker till FUO. I en annan studie sågs dock en statistiskt signifikant högre SR i

gruppen med känd orsak till FUO jämfört med den samlade gruppen med okänd orsak (15).SR analyserades inte vid bakteriemi (13).

Ferritin

Xu et al. (13,18) visade statistiskt signifikant lägre ferritinnivåer hos patienter med bakteriemi respektive bakteriell infektion jämfört med en samlad grupp av alla övriga orsaker till FUO. Två studier observerade statistiskt signifikant lägre ferritinnivåer hos patienter med infektion jämförelse med både en grupp med icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar och en grupp med malignitet (14,16).

SAA

SAA undersöktes bara i en studie med fynd av en statistiskt signifikant högre SAA nivå hos patienter med bakteriell infektion i jämförelse med en samlad grupp med alla andra orsaker till FUO (18).

Scoringsystem

Xu et al. (13,18) visade i båda sina studier att CRP, PCT, ferritin och SAA (18) respektive CRP, PCT och ferritin (13) hade låg diagnostisk relevans när de användes enskilt för att identifiera bakteriell infektion respektive bakteriemi. I båda studierna uppnåddes däremot tillfredsställande resultat för att skilja grupper mellan varandra när NEU%, ferritin och SAA (18) respektive NEU%, CRP och PCT (13) inkluderades som delar av ett scoringsystem.

Studier med fokus på andra aspekter av FUO

Tre ytterligare studier analyserades separat eftersom de behandlade andra aspekter av FUO.

Buysschaert et al. (19) studerade patienter med FUO som undersöktes med PET. Ingen statistisk signifikant association observerades mellan CRP eller SR och ett diagnostiskt värdefullt PET-resultat.

Liu et al. (20) observerade en korrelation mellan inflammationsmarkörer och spontant regress av FUO vid två-årsuppföljning efter utskrivning. Alla parametrar var signifikant lägre vid spontan regress i univariat analys, men i multivariat analys kvarstod endast LPK, NEU och NEU% som oberoende signifikanta prediktorer.

Vanderschueren et al. (21) fann en statistiskt signifikant association mellan låg LPK och mortalitet hos patienter med FUO.

Tabell 1. Sammanställning av 9 inkluderade artiklar

Författare, år, titel	Studiedesign, land	Population: Storlek, kön och ålder	Analyserade parametrar	Resultat
Xie et al., 2025 Fever of unknown origin: Clinical significance of the etiology and common inflammatory parameters (16)	Prospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum Kina	853 patienter med FUO, 454 män och 399 kvinnor, ålder 47,5 ±16.4 (medelvärde, ± SD)	LPK NEU (sss) NEU % (sss) CRP (sss) SR (sss) PCT (sss) ferritin (sss)	I infektionsgruppen (430 patienter) var: NEU och NEU% högre och CRP lägre än i malignitetsgruppen. SR lägre än i icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar gruppen. PCT högre än i gruppen med övriga orsaker till FUO. Ferritin lägre än i malignitetsgruppen och i gruppen med icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar.
Naito et al., 2015 Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers: A Multicenter Collaborative Retrospective Study (17)	Retrospektiv multicenter kohortstudie Japan	121 patienter med FUO, 69 män och 52 kvinnor, ålder 59 (19–94) (median, spann)	LPK CRP SR PCT	Det var ingen skillnad mellan grupperna: infektion (28 patienter), icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar, malignitet, övriga orsaker och okänd orsak.
Liu et al., 2016 Diagnostic Value of Common Inflammatory Markers on Fever of Unknown Origin (14)	Retrospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum Kina	383 patienter med FUO (könsfördelning och ålder ej rapporterad för denna grupp)	LPK CRP SR PCT (sss) ferritin (sss)	Ferritin i infektionsgruppen (130 patienter) var lägre än i malignitetsgruppen och i gruppen med icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar. PCT var högre i infektionsgruppen än i malignitetsgruppen och i gruppen med icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar.



<p>Naito et al., 2019 Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study (15)</p>	<p>Prospektiv multicenter kohortstudie Japan</p>	<p>141 patienter med FOU, 63 män och 78 kvinnor, ålder 62 (22-94) (median, spann)</p>	<p>LPK CRP SR (sss) PCT</p>	<p>SR var högre i en grupp med känd orsak till FOU (111 patienter, 24 patienter i infektionssubgruppen) än i gruppen utan känd orsak.</p>
<p>Xu et al., 2020 Utility of a Simple Scoring System in Differentiating Bacterial Infections in Cases of Fever of Unknown Origin (18)</p>	<p>Retrospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum Kina</p>	<p>527 patienter med FOU, 286 män och 241 kvinnor, ålder 52 (34-64) (median, IQR)</p>	<p>LPK NEU% (sss) CRP (sss) SR PCT (sss) ferritin (sss)</p>	<p>NEU%, CRP och PCT var högre respektive ferritin lägre i en grupp med bakteriell infektion (181 patienter) än i en samlad grupp med andra orsaker till FOU (annan än bakteriell infektion, malignitet, icke-infektiosa inflammatoriska sjukdomar, övriga orsaker och okända orsaker).</p>
<p>Xu et al., 2022 Development of a risk prediction model for bloodstream infection in patients with fever of unknown origin (13)</p>	<p>Retrospektiv /prospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum Kina</p>	<p>712 patienter med FOU (527 i en retrospektiv grupp, 185 i en prospektiv grupp), 364 män och 348 kvinnor, ålder 52 (33-65) (median, IQR)</p>	<p>LPK NEU% (sss) CRP (sss) SR (sss) PCT ferritin (sss) SAA (sss)</p>	<p>NEU%, CRP, SR och SAA var högre respektive ferritin lägre i en grupp med bakteriell infektion (54 patienter) än i en samlad grupp med andra orsaker till FOU enl ovan.</p>
<p>Xu et al., 2022 Development of a risk prediction model for bloodstream infection in patients with fever of unknown origin (13)</p>	<p>Retrospektiv /prospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum Kina</p>	<p>712 patienter med FOU (527 i en retrospektiv grupp, 185 i en prospektiv grupp), 364 män och 348 kvinnor, ålder 52 (33-65) (median, IQR)</p>	<p>NEU% CRP (sss) PCT (sss) ferritin (sss)</p>	<p>CRP och PCT var högre respektive ferritin lägre i en grupp med bakteriemi (55 patienter) än i en samlad grupp med andra orsaker till FOU (infektion utan bakteriemi, malignitet, icke-infektiosa inflammatoriska sjukdomar, övriga orsaker och okända orsaker).</p>

<p>Buysschaert et al., 2004</p> <p>Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin (19)</p>	<p>Prospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum</p> <p>Belgien</p>	<p>74 patienter med FOU som undersöktes med PET, 40 män och 34 kvinnor, ålder 56 (34-68) (median, IQR)</p>	<p>CRP</p> <p>SR</p>	<p>Det var ingen skillnad i CRP och SR i gruppen med hjälpsam PET resultat (19 patienter) än i gruppen utan hjälpsam PET resultat</p>
<p>Liu et al., 2022</p> <p>Clinical Features of Spontaneous Remission in the Classical Fever of Unknown origin: A Retrospective Study (20)</p>	<p>Retrospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum</p> <p>Kina</p>	<p>119 patienter med FOU, 66 män och 53 kvinnor, ålder 43±17 (medelvärde ± SD)</p>	<p>LPK (sss)</p> <p>NEU (sss)</p> <p>NEU % (sss)</p> <p>albumin</p> <p>CRP (sss)</p> <p>SR</p> <p>ferritin</p>	<p>LPK, NEU, NEU%, CRP och ferritin var lägre hos patienter med spontan regress av FOU (41 patienter) än i en grupp med kvarvarande FOU (univariat analys).</p> <p>Endast LPK, NEU och NEU% var oberoende signifikanta prediktorer vid multivariat logistisk regressionsanalys.</p>
<p>Vanderschueren et al., 2014</p> <p>Mortality in patients presenting with fever of unknown origin (21)</p>	<p>Retrospektiv kohortstudie vid ett enskilt centrum</p> <p>Belgien</p>	<p>436 patienter med FOU (könsfördelning och ålder ej rapporterad för denna grupp)</p>	<p>LPK (sss)</p> <p>monocyter</p> <p>CRP</p> <p>SR</p>	<p>LPK var lägre i en grupp med dödsfall (30 patienter) än i en grupp utan dödsfall</p>

FUO- fever of unknown origin (oklar feber), LPK- leukocyter, LPK-diff- leukocyter med differentialräkning, NEU- neutrofilantal, NEU%- neutrofilandel, CRP- C-reaktivt protein, SR- sänkingsreaktion, PCT- procalcitonin, βAA- serum amyloid A, (sss)- statistisk signifikant skillnad (p< 0,05), PET- positronemissionstomografi

Diskussion

Sambandet mellan orsaker till FUO och specifika inflammationsmarkörer undersökte sex av nio inkluderade studier. Sammanställningen av resultaten från dessa studier tyder på att ingen enskild inflammationsmarkör är specifik för infektion som bakomliggande orsak vid FUO. En möjlig förklaring kan vara att infektionsgruppen är heterogen och omfattar infektioner orsakade av både bakterier, virus och parasiter (22).

Andelen infektion som orsak till FUO varierar dessutom i stor utsträckning mellan studier (23,1–50,4 %). En tidigare studie visade att infektion som bakomliggande orsak var vanligare i länder med lägre inkomstnivå och i Asien i jämförelse med Europa (23), vilket delvis kan förklara skillnaderna mellan studier från Japan och Kina, men däremot inte resultaten från de två studierna i Kina. Två studier fokuserade dessutom specifikt på bakteriell infektion respektive bakteriemi som en subgrupp av infektionsgruppen med andel 34,2% och 29,2% respektive 7,7% för respektive subgrupper. För åldersfördelningen i studierna används olika mått på centralitet och spridning. En studie rapporterade inte åldersfördelning. Den heterogen rapporteringen av både etiologi och deskriptiva mått begränsar jämförbarhet och generaliserbarhet.

De rapporterade statistiska sambanden är motstridiga mellan studierna. Ett undantag utgjordes av de mer samstämmiga fynden avseende ferritinnivåer. Alla fyra studier som undersökte ferritin visade signifikant lägre nivåer hos patienter med infektion respektive specifik bakteriell infektion och bakteriemi, vilket är samstämmigt med fynd i tidigare studier (22,24,25). Samtliga signifikanta skillnader har dock begränsad klinisk relevans, då absoluta värden ofta ligger nära varandra och/eller uppvisar överlappande distributionsintervall.

Xu et al. (13,18) visade i två studier att vissa inflammationsmarkörer uppvisade förbättrad diagnostisk tillämplighet när de användes som komponenter i ett scoringsystem. Detta pekar på att det kan vara bättre att använda flera olika markörer och andra variabler tillsammans än var för sig vid differentialdiagnostiskt resonemang vid FUO, vilket även har visats i andra studier (24,26). En sådan strategi avspeglar dessutom den kliniska verkligheten, där diagnostiska beslut sällan baseras på en enskild laboriemarkör, utan snarare på en sammanvägning av flera kliniska och laboriemässiga fynd. Behov av ytterligare validering finns.

Tre ytterligare studier belyste andra kliniskt relevanta aspekter, såsom diagnostisk nytta av PET, spontan regress av FUO samt mortalitet (19–21). Dessa resultat antyder att inflammationsmarkörer även kan ha prognostiskt värde.

Styrkor och svagheter

Metoddiskussion

Litteratursökningen begränsades till två databaser, vilket kan ha påverkat studiens omfattning och medfört att relevanta studier inte identifierades. Man skulle möjligen kunna hitta ytterligare relevanta studier via referenslistor, men med tanke på den begränsade tidsramen var detta inte möjligt.

I denna studie användes breda söktermer för inflammationsmarkörer i stället för enskilda, för att inkludera så många relevanta studier som möjligt och ge en översikt över fältet vid FUO. En konsekvens är att studier som enbart fokuserade på specifika markörer eller endast använde generella termer som ”biomarkers” kan ha missats.

Vidare genomfördes urval och granskning av studier av en ensam granskare, vilket kan innebära en ökad risk för selektionsbias.

Studier med tydligt fokus på andra orsaker till FUO än infektion exkluderades med avsikt att avgränsa materialet till det mest relevanta för studiens syfte. Denna avgränsning kan dock ha begränsat resultatets bredd, särskilt med hänsyn till att FUO är ett komplext tillstånd med en omfattande differentialdiagnostik, där den bakomliggande orsaken vid initial presentation ofta är oklar och utredningen behöver bedrivas brett.

Kvalitetsgranskning ingår inte inom ramen för denna litteraturöversikt.

Alla inkluderade studierna hade erhållit etiskt godkännande utom en. I studien av Buysschaert et al. (19) framgår det inte av fulltexten om etiskt godkännande eller informerat samtycke erhållits. Detta kan spegla praxis vid publiceringstidpunkten och är en begränsning i transparensen av studiens etiska standard.

Resultatdiskussion

Majoriteten av de inkluderande studierna är genomförda utanför Europa (13–18,20). Några geografiska exklusionskriterier tillämpades inte, då detta inte bedömdes motiverat med hänsyn till en alltmer globaliserad och heterogen patientpopulation samt risken att exkludera potentiellt

betydelsefulla studier. Samtidigt ses variationer i fördelningen av bakomliggande orsaker till FUO, inklusive skillnader i spektrumet av specifika infektioner, samt tillgången till diagnostik mellan länder med olika inkomstnivåer (23). För att säkerställa god överförbarhet till en svensk kontext finns ett behov av fler studier genomförda i höginkomstländer.

Majoriteten av studierna använde som definition av feber temperatur $\geq 38,3$ °C. Naito et al. (15,17) i sina två studier definierade feber med lägre gräns $\geq 38,0$ °C och har alltså en potentiellt större population. Det finns däremot ingen studie som har exkluderats för att den inte skulle uppfylla krav på feber i form av temperatur $\geq 38,3$ °C.

I flera studier framgår inte i vilken fas av sjukdomsförloppet har blodproverna tagits. Eftersom inflammationsmarkörer kan variera dynamiskt över tid beroende på underliggande etiologi och sjukdomsaktivitet, kan detta leda till betydande variation i uppmätta värden. Bristen på standardisering av provtagningstidpunkt kan därmed bidra till heterogenitet mellan studier och minska jämförbarheten av resultaten.

Vilka grupper som ställdes i jämförelse i respektive studier skiljer sig. Det finns bara tre studier som jämför de fem klassiska orsakerna till FUO som infektion, icke-infektiösa inflammatoriska sjukdomar, malignitet, andra orsaker och okänd orsak, mellan sig (14,16,17). Detta påverkar jämförbarheten negativt.

Relevans för infektionssjukvården

FUO utgör en betydande diagnostisk utmaning inom infektionssjukvården, då infektion är en vanlig bakomliggande orsak. Utredningen är ofta långvarig och resurskrävande, med behov av kostsamma undersökningar samt potentiella indirekta kostnader i form av sjukskrivning, vilket innebär en belastning för både individ och vården respektive samhället. Samtidigt kan osäkerheten i diagnostiken bidra till en ökad användning av antibiotika, vilket i sin tur driver utvecklingen av antibiotikaresistens – ett globalt folkhälsoproblem. Resultatet av denna studie tyder på att det saknas specifika inflammationsmarkörer som på ett tillförlitligt sätt kan särskilja infektioner från andra orsaker, vilket begränsar möjligheten att förkorta och effektivisera diagnostiska processen. En övergripande klinisk bedömning, där inflammationsmarkörer ingår som en komponent, är av stor betydelse.

Implikationer för framtida forskning

Samtliga studier undersökte relationen mellan FUO och inflammationsmarkörer i form av LPK, CRP och/ eller SR, vilket avspeglar deras etablerade roll i klinisk praxis. Majoriteten av studierna inkluderade även PCT och/eller ferritin, vilka i viss utsträckning anses ha en mer specifik koppling till vissa typer av infektion respektive inflammatoriska och maligna tillstånd (24,27). Däremot finns det bara en studie som undersökte SAA (18). Detta kan innebära att det eventuella diagnostiska värdet av SAA vid FUO fortfarande är otillräckligt undersökt.

Användning av inflammationsparametrar som en del av scoringsystem verkar vara ett lovande område. Flera studier för validering och eventuell utveckling av detta system behövs.

De flesta studier har någon form av immunsuppression som exklusionskriterium. Endast två studier inkluderade dessa patienter (13,18). Gruppen av patienter med immunsuppression är allt större, och det finns därför en betydande kunskapslucka inom detta område (28).

Konklusion

Sammanfattningsvis belyser denna översikt att inflammationsmarkörer verkar ha en begränsad roll som enskilda diagnostiska verktyg vid FUO men möjligen kan ha förbättrat utfallet som en del av scoringsystemet. Framtida forskning kan möjligen fokusera på att utvärdera mindre studerade markörer såsom SAA samt bör fokusera särskilt på en grupp av immunsupprimerade patienter. Det finns även ett behov av fler studier från olika kontexter för att öka resultatens generaliserbarhet.

Referenslista

1. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol*. juni 2015;15(6):335–49. doi:10.1038/nri3843 PubMed PMID: 25976513; PubMed Central PMCID: PMC4786079.
2. Balli S, Shumway KR, Sharan S. Physiology, Fever. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citerad 23 februari 2026]. Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/> PubMed PMID: 32966005.
3. Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice—Which to Use Regarding Disease Outcomes? *Antioxidants*. 09 mars 2021;10(3):414. doi:10.3390/antiox10030414 PubMed PMID: 33803155; PubMed Central PMCID: PMC8001241.
4. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. november 2005;6(11):1045–56. doi:10.1631/jzus.2005.B1045 PubMed PMID: 16252337; PubMed Central PMCID: PMC1390650.
5. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 11 februari 1999;340(6):448–54. doi:10.1056/NEJM199902113400607 PubMed PMID: 9971870.
6. Mank V, Azhar W, Brown K. Leukocytosis. I: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [citerad 25 mars 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK560882/> PubMed PMID: 32809717.
7. Feber, oklar (feberutredning) [Internet]. [citerad 23 februari 2026]. Tillgänglig vid: <https://www.internetmedicin.se/infektionssjukdomar/feber-oklar-feberutredning>
8. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. februari 1961;40:1–30. doi:10.1097/00005792-196102000-00001 PubMed PMID: 13734791.

9. Fever of unknown origin--reexamined and redefined - PubMed [Internet]. [citerad 23 februari 2026]. Tillgänglig vid: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651090/>
10. Antoniadou C, Gavriilidis E, Chatzopoulos P, Gkouliavera M, Skendros P. Fever and inflammation of unknown origin in the 21st century. *Eur J Intern Med.* december 2025;142:106443. doi:10.1016/j.ejim.2025.106443
11. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* februari 2005;8(1):19–32. doi:10.1080/1364557032000119616
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, m.fl. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 02 oktober 2018;169(7):467–73. doi:10.7326/M18-0850
13. Xu T., Wu S., Li J., Wang L., Huang H. Development of a risk prediction model for bloodstream infection in patients with fever of unknown origin. *J Transl Med.* 2022;20(1):575. Located at: Embase; 2020562238. doi:10.1186/s12967-022-03796-8
14. Liu CP, Liu ZY, Liu JP, Kang Y, Mao CS, Shang J. Diagnostic Value of Common Inflammatory Markers on Fever of Unknown Origin. *Jpn J Infect Dis.* 21 september 2016;69(5):378–83. doi:10.7883/yoken.JJID.2015.470 PubMed PMID: 26743139.
15. Naito T, Tanei M, Ikeda N, Ishii T, Suzuki T, Morita H, m.fl. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study. *BMJ Open.* 19 november 2019;9(11):e032059. doi:10.1136/bmjopen-2019-032059 PubMed PMID: 31748308; PubMed Central PMCID: PMC6886908.
16. Xie N., Zhang W., Tian F., Sun W., Xing M., Ruan Q., m.fl. Fever of unknown origin: Clinical significance of the etiology and common inflammatory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2025;112(3):116801. Located at: Embase; 2037977323. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2025.116801
17. Naito T, Torikai K, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Ohno S, m.fl. Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers: A Multicenter Collaborative Retrospective Study. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2015;54(16):1989–94. doi:10.2169/internalmedicine.54.3313 PubMed PMID: 26278289.

18. Xu T., Wang L., Wu S., Zhou F., Huang H. Utility of a simple scoring system in differentiating bacterial infections in cases of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2020;71(Supplement 4):S409–15. Located at: Embase; 2010631432. doi:10.1093/cid/ciaa1520
19. Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* juni 2004;15(3):151–6. doi:10.1016/j.ejim.2004.01.018 PubMed PMID: 15245716.
20. Liu CY, Liu XQ, Shi XC. Clinical Features of Spontaneous Remission in the Classic Fever of Unknown Origin: A Retrospective Study. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih.* 30 juni 2022;37(2):134–41. doi:10.24920/003975 PubMed PMID: 35796337.
21. Vanderschueren S., Eyckmans T., De Munter P., Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg.* 2014;69(1):12–6. Located at: Embase; 373187283. doi:10.1179/0001551213Z.0000000005
22. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD, m.fl. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med.* april 2010;21(2):137–43. doi:10.1016/j.ejim.2009.11.006
23. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, Cicala SD, Gaeta GB, Brancaccio G. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. *BMC Infect Dis.* 22 juli 2019;19:653. doi:10.1186/s12879-019-4285-8 PubMed PMID: 31331269; PubMed Central PMCID: PMC6647059.
24. Zhao M zhi, Ruan Q rong, Xing M you, Wei S, Xu D, Wu Z hua, m.fl. A Diagnostic Tool for Identification of Etiologies of Fever of Unknown Origin in Adult Patients. *Curr Med Sci.* 01 augusti 2019;39(4):589–96. doi:10.1007/s11596-019-2078-3
25. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, Jung SI, m.fl. Diagnostic Use of Serum Ferritin Levels to Differentiate Infectious and Noninfectious Diseases in Patients with Fever of Unknown Origin. *Dis Markers.* 2013;34(3):915389. doi:10.3233/DMA-130962
26. Yan Y, Chen C, Liu Y, Zhang Z, Xu L, Pu K. Application of Machine Learning for the Prediction of Etiological Types of Classic Fever of Unknown Origin. *Front Public Health.* 2021;9:800549. doi:10.3389/

fpubh.2021.800549 PubMed PMID: 35004599; PubMed Central
PMCID: PMC8739804.

27. Zhou G, Zhou Y, Zhong C, Ye H, Liu Z, Liu Y, m.fl. Retrospective analysis of 1,641 cases of classic fever of unknown origin. *Ann Transl Med.* juni 2020;8(11):690. doi:10.21037/atm-20-3875 PubMed PMID: 32617310; PubMed Central PMCID: PMC7327343.

28. Martinson ML, Lapham J. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults. *JAMA.* 12 mars 2024;331(10):880–2. doi:10.1001/jama.2023.28019