

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V05230275

Hedebølger og sammenhængen med komorbiditet, farmakoterapi og overdødelighed

Asthildur Arnadottir^{1, 2}, Jakob Bønløkke³ & Steffen Loft⁴

1) Forskningsenheden for Almen Praksis, Region Sjælland, 2) Grøn Praksis, DSAM, 3) Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Dansk Ramazzini Center, Aalborg Universitetshospital, 4) Afdeling for Miljømedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V05230275

HOVEDBUDSKABER

- Hedebølger er den hyppigste klimarelaterede dødsårsag i højindkomstlande.
- Hovedparten af disse dødsfald kan forebygges.
- Varmere relateret sygdom og farmakoterapi er underbelyst, og der er behov for fokus på uddannelse og forskning i sammenhængen med hedebølger.

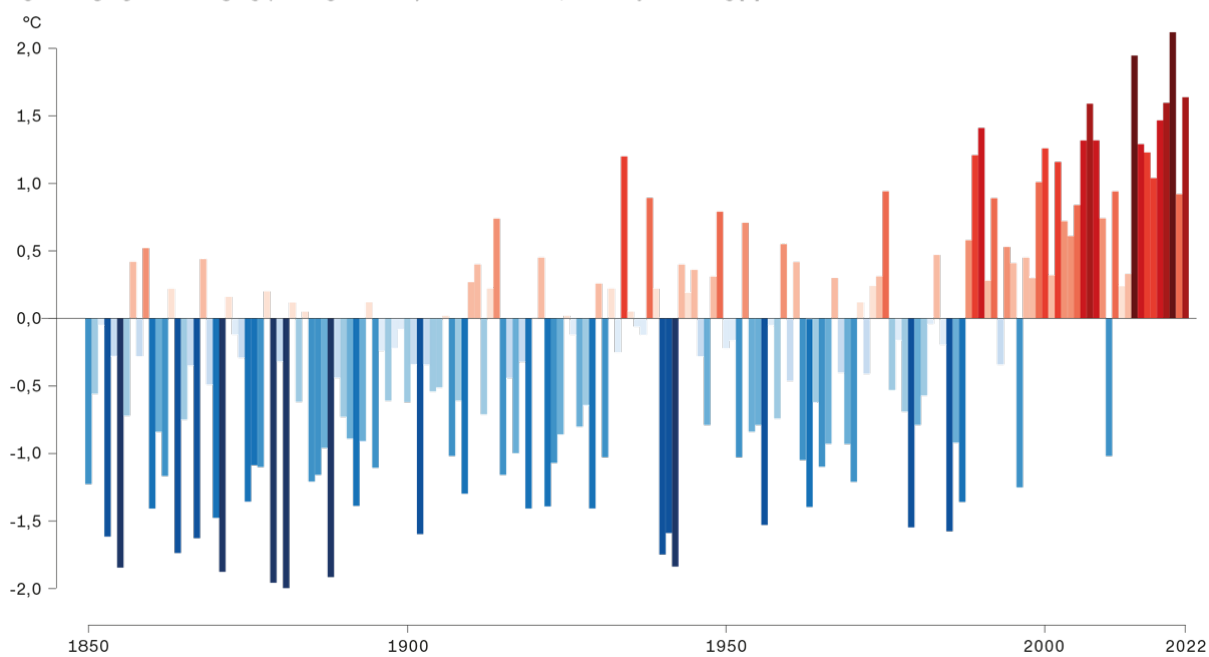
Varmt vejr og hedebølger er den største klimarelaterede årsag til død i højindkomstlande, og det er ofte muligt at forebygge disse dødsfald [1]. Over 85% af de klimarelaterede dødsfald i Europa er relateret til hedebølger og varmt vejr [2]. Den hidtil varmeste dokumenterede sommer i Europa i 2022 resulterede i overdødelighed på 61.672 dødsfald, heraf 252 i Danmark [3]. Klimaforandringer interagerer med andre globale trends som befolkningsvækst, aldring, urbanisering og socioøkonomisk udvikling, som enten kan forværre eller forbedre varmere relaterede hændelser [1]. Hedebølge og tørke kom i 2022 for første gang med i Beredskabsstyrelsens nationale risikobillede blandt i alt 14 særlige hændelsestyper i Danmark [4]. Der mangler en national strategi og handleplan tilsvarende til heat-health warning system og heat-health action plan, som flere europæiske lande, inklusive Sverige, Tyskland og Holland, benytter til information og forebyggelse af alvorlige hændelser ved hedebølger [5].

KLIMAFORANDRINGER OG STIGENDE TEMPERATURER I DANMARK

Klimaforandringer drives især af stigende temperatur, som forårsager flere uforudsigelige vejrfænomener, heriblandt længere og varmere hedebølger [1, 6]. I Danmark defineres hedebølge ved, at middelværdien af de højeste registrerede temperaturer målt over tre sammenhængende dage overstiger 28 °C [4]. Den gennemsnitlige temperatur i Danmark er steget med 1,5 °C fra målingerne startede i 1873 til 2022 [7, 8] (Figur 1).

FIGUR 1 Temperaturændring i Danmark i forhold til gennemsnit 1971-2000.

Figuren er gengivet med udgangspunkt i graf udarbejdet af Ed Hawkins, University of Reading [8].



Det er vigtigt at nævne, at overdødelighed i forbindelse med temperaturudsving har en U-formet kurve, og på globalt plan er der for nuværende flere, der dør af kulde end varme [9]. Der er udsigt til varmere klima i fremtiden, og det forventes, at varmerelaterede dødsfald overstiger kulderelaterede dødsfald i 2050 [10]. I København er der registreret 9% lavere risiko for myokardieinfarkt i forbindelse med en temperaturstigning på 6 °C i vinterhalvåret [11], men 13% øget risiko for indlæggelse for lungesygdom ved 8 °C stigning i sommerhalvåret [12]. Den samlede effekt af en moderat stigning i gennemsnitstemperaturen i et tempereret klima som det danske er således meget afhængigt af, om det er ledsaget af øget forekomst af ekstremt vejr med f.eks. langvarige hedebølger. Risikoen for alvorlig sygdom under hedebølger kan også forværres ved samtidig luftforurening fra f.eks. skovbrande, som tiltager i hyppighed med klimaforandringer [1, 6].

I denne artikel gennemgår vi den evidens, der findes om hedebølger og riskofaktorer for øget sygelighed og dødelighed med udgangspunkt i kroppens fysiologi og termoregulation. Farmakoterapi med både receptpligtig og ikkereceptpligtig medicin kan påvirke kroppens termoregulation. Forebyggelse og tilpasning ved hedebølger spiller en nøglerolle for at undgå for tidlige dødsfald.

HEDEBØLGER OG RISIKOFAKTORER

Kroppens fysiologi ved hedebølger

Kroppens kernetemperatur ligger normalt på omkring 37 °C og fluktuerer med 0,5-1,0 °C i døgnet [13, 14]. Den reguleres af den neurokrine hypothalamus-hypofyse-binyre-akse igennem et negativt feedbacksystem mellem perifere og centrale termoreceptorer [13, 14]. Termoregulationen bliver yderligere påvirket af ikketemperaturfølsomme signaler som dehydrering, metabotrope receptorer og cytokiner [1, 13, 14]. Når temperaturen i omgivelserne stiger, regulerer kroppen kernetemperaturen ved at afgive varme, også kaldet varmetab. Der er to vigtige måder, kroppen selv kan regulere varmetab på: 1) omfordeling af blod fra muskler til hud ved vasodilatation (stråling: udveksling af energi ved elektromagnetisk stråling) og 2) svedsekretion (fordampning: omformning af væske til gas). Desuden er der to eksterne måder at øge varmetab på: 3) øget luftcirkulation (konvektion: varmeoverførsel til luft og vandmolekyler) og 4) nedkøling ved f.eks. kold væske

(konduktion: direkte varmeoverføring mellem to objekter) [13, 14].

Den øgede perifere vasodilatation resulterer i behov for øget minutvolumen, hvorefter pulsen stiger. Dette resulterer i øget kardialt iltbehov, og ved vedvarende øget iltbehov kan der opstå iskæmi og vævsskade [1]. Den øgede svedproduktion kan medvirke til dehydrering, hvis der ikke tilføres væske samtidig. Dette medfører nedsat blodvolumen og bidrager derved yderligere til kardiovaskulær belastning og øger risikoen for akut nyreskade [1]. Hvis kroppens varmetab ikke er tilstrækkeligt, stiger kernetemperaturen, og kroppen går i hypermetabolisk tilstand [13, 15]. I kombination med iskæmi og øget oxidativt stress kan der opstå vævsskade i hjerte, lunger, hjerne, nyrer, tarme og lever med akutte og kroniske følger [1]. Hypertermi ved hedeslag er en akut livstruende tilstand med øget dødelighed [16]. Kroppens temperaturregulationsmekanismer kan blive påvirket af kroniske og akutte sygdomme samt indtag af medicin, alkohol og stoffer [1, 13].

Komorbiditet

Hedebølger er en udefrakommende belastning/stress, som kan forværre symptomer og overlevelse hos personer med almindeligt forekommende sygdomme samt hos sårbare grupper som børn og ældre (Tabel 1).

TABEL 1 Oversigt over specifikke sygdomsgrupper eller risikogrupper og risiko for sygelighed og dødelighed.

Sygdoms-/risikogruppe	Øget sygelighed	Øget risiko for dødelighed	Kommentar
Hjerte-kar-sygdom	-	15% [17, 18] 10% ved hjertesvigt [19] Øget dødelighed [24]	-
Lungesygdom	13% flere indlæggelser [12]	18% stigning [18] 25% for KOL [19] Øget dødelighed [24]	-
Cerebrovaskulær sygdom	-	Øget dødelighed [17] Øget dødelighed ved Alzheimers sygdom og demens [24]	-
Nyresygdom	-	Øget dødelighed ved urinvejsinfektioner [17]	15% af dem der arbejder ved varmemstress får nyreskade [27]
Diabetes mellitus	30% flere kontakter til almen praksis 9% flere indlæggelser på akut modtagelse [20]	18% [20] 25% [19]	Ved gennemsnitstemperaturstigning på 1 °C ses nedsat insulinfølsomhed og øget incidens af type 2-diabetes [21]
Psykisk sygdom	-	33% [24]	-
Ældre > 65 år	-	28% [18] Øget dødelighed [24]	-
Gravide	Øget antal præterme fødsler og lavere fødselsvægt [23]	Øget antal dødfødsler [25]	Både ved hedebølger og gennemsnitstemperaturstigning på 1 °C [23]
Børn < 4 år	Flere akutte indlæggelser [22]	-	Uafhængigt af geografi eller socioøkonomisk status [1]

De hyppigst rapporterede risikofaktorer for høj dødelighed i forbindelse med hedebølge er psykisk sygdom, isolation og nedsat bevægelighed, behov for hjælp til daglige gøremål og det at være sengeliggende [15, 25]. Flere af disse faktorer er forbundet med død generelt, og f.eks. er 20-40% af de varmerelaterede dødsfald korttidsforskydning af død med dage eller uger [15]. Det indebærer, at over halvdelen af de varmerelaterede dødsfald formentlig kan forebygges. Tal fra England fra hedebølgen i 2020 viste overraskende overdødelighed i gruppen 0-64 år, og de nyligt opgjorte europæiske tal fra sommeren 2022 viste overdødelighed i gruppen 0-64 år hos mænd [3].

Farmakoterapi

Vores viden om, hvordan medikamenter påvirker kroppen i ekstreme tilfælde som ved hedebølger, er stadig begrænset og svær at undersøge på en systematisk måde. Teoretisk ved vi, at der er flere medikamenter, der kan påvirke central og perifer termoregulation [13, 16, 25]. Den centrale termoregulation bliver medieret af flere signalstoffer, bl.a. dopamin, serotonin, acetylkolin og prostaglandin [13]. Mekanismerne for påvirkning af

termoregulationen er derimod ikke fuldstændigt belyst, men den kan skyldes både fysiologiske (svedtendens, vaskulær karronus) og kognitive (reaktion på varme, tørst) bivirkninger. Den perifere termoregulation som f.eks. svedproduktion bliver hæmmet af antikolinergisk medicin [16].

Derudover ved vi, at mange medikamenter enten påvirker nyrerne eller bliver udskilt via nyrerne, som nemt kan blive påvirket ved hedeølger og dehydrering [16].

Vores nuværende viden om sammenhængen mellem medicin og varmerelateret sygelighed og dødelighed er begrænset til retrospektive studier og kasuistikker [13]. Den viden er afhængig af både korrekt diagnosekodning og sundhedsfaglig fortolkning af medikamentel betydning for sygelighed og dødelighed i forbindelse med hedeølger. Men på trods af bekymring for underrapportering viser studier associationer mellem øget dødelighed og forbrug af visse grupper af receptpligtige medicin. Det drejer sig om højrisikomedicin som antihypertensiva, antidepressiva, antikolinergisk medicin og hyppigt anvendt medicin som NSAID og protonpumpeinhibitorer [13, 16, 25, 26] (Tabel 2). Der er ikke alene risiko for alvorlige reaktioner ved hedeølger, der er også påvist sammenhæng mellem varmerelaterede indlæggelser og visse grupper medikamenter i sommermånederne i fravær af hedeølger [26].

TABEL 2 Oversigt over medikamenter, der påvirker perifer eller central termoregulation samt sygelighed og dødelighed i forbindelse med hedebløjer [13, 16, 25, 26].

Lægemiddelgruppe	Generisk navn ^a	Mulige virkningsmekanismer	Sygelighed og dødelighed
<i>Antidepressiva</i>			
SSRI	Sertralin	Øger svedproduktion	Øget risiko for varmerelateret indlæggelse med SSRI [13]
SNRI	Duloxetin	-	-
TCA	Amitriptylin	Nedsætter svedproduktion Alle kan medføre hyponatriæmi Kan påvirke bedømmelseskraft for at reagere og ændre adfærd	-
<i>Antipsykotika</i>			
1. generation	Haloperidol	Påvirker termoregulationscenter i hypothalamus Nedsætter svedproduktion	37% øget risiko for varmerelateret indlæggelse [26]
2. generation	Olanzapin, quetiapin, risperidon	Kan påvirke bedømmelseskraft af det varme vejr og alertness for at reagere og ændre adfærd Kan medføre hyponatriæmi Kan medføre hypotension og øget risiko for fald og synkoper	
Antiepileptika	Pregabalin, gabapentin, valproat	Sedation og kognitiv påvirkning Kan påvirke bedømmelseskraft af det varme vejr og alertness for at reagere og ændre adfærd	-
<i>Antikolinergika</i>			
Til Parkinsons sygdom	Biperiden	Påvirker termoregulationscenter i hypothalamus	33% øget risiko for indlæggelse ved hedebløje [26]
Til overaktiv blære	Mirabegron	Nedsat svedproduktion Sedation og kognitiv påvirkning Kan medføre hypotension og øget risiko for fald og synkoper Svimmelhed	
Centralstimulerende midler	Dexamfetamin, lisdexamfetamin, atomoxetin	Påvirker termoregulationscenter i hypothalamus	-
<i>Antihypertensiva</i>			
Diuretika	Furosemid, thiazid	Kan nedsætte perifer vasodilatation og svedproduktion	-
ACE-I	Enalapril	Kan bidrage ved dehydrering, nyrepåvirkning og elektrolytforstyrrelser	21% øget risiko for indlæggelse i hedebløje ved brug af ACE-I/ARB [26]
ARB	Candesartan	Kan medføre hypotension og øget risiko for fald og synkoper	
<i>Antimigrænemedicin</i>			
Triptaner	Sumatriptan	Nedsætter perifer vasodilatation	-
<i>Smertelindrende medicin</i>			
Opioider	Morphin	Kan nedsætte alertness og bedømmelseskraft i varmt vejr	
NSAID	Ipren, ibumetin	Kan resultere i medicinsk forgiftning ved samtidig nyrepåvirkning	NSAID er associeret med varmerelateret indlæggelse [13]
Protonpump hæmmere	Lansoprazol	Ukendt virkningsmekanisme	Associeret med varmerelateret indlæggelse ved hedebløjer [13]
<i>Hormonmedicin</i>			
Thyroid	-	Påvirker termoregulationen i hypothalamus	-
Antihistaminer	Cetirizin	Nedsætter svedproduktion	-

ACE-I = angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer; ARB = angiotensin II-receptor-blokkere; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler; SNRI = selektive serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere; SSRI = selektive serotoninoptagelseshæmmere; TCA = tricykliske antidepressiva.
a) Kun eksempler.

Farmakoterapi og mulig beskyttende effekt deraf i forbindelse med hedebløjer er desuden et nyt forskningsområde. Et stort amerikansk studie har rapporteret beskyttende effekt af statiner (øget vasodilatation og øget svedsekretion) med nedsat dødelighed i forbindelse med hedebløjer, især i gruppen med lav socioøkonomisk status [27]. Dette er et interessant resultat, som kræver yderligere forskning.

Andre risikofaktorer

Det at arbejde under varmemstress, dvs. i temperaturer, der overstiger 28 °C, har sundhedsmæssige konsekvenser på både kort og lang sigt [28]. Det kan føre til akut og kronisk nyresygdom pga. dehydrering, stigning i kernetemperatur og øget hjertefrekvens [28]. Intens fysisk anstrengelse ved enten arbejde eller sport øger

risikoen for alvorlige varmerelaterede hændelser i forbindelse med hedebølger [1, 25].

Risikoen for alvorlig varmerelateret sygdom er større i storbyer end i åbne landområder [1, 6]. Dette skyldes bl.a. *heat island*-effekt, som opstår, fordi høje bygninger, sort asfalt, grå beton og sorte tage først absorberer lys og varme for derefter at holde på varmen [6]. Adgang til grønne arealer i byer er ligeledes af betydning [6, 15]. Luftforurening og varme har også en forstærkende negativ effekt på sundheden [6], og der er påvist øget dødelighed ved højere koncentrationer af ozon og partikelforurening i kombination med varme [29]. Derfor burde man i tillæg til varme overveje at inkludere koncentrationen af forurenende luftpartikler og ozon i luften i advarselssystemer for hedebølger [29].

HEDEBØLGER OG HÅNDBLING

Efter den europæiske hedebølge i 2003 var der flere lande, der oprettede heat-health warning systems og heat-health action plans [5]. Der er forskellige nationale og regionale tiltag landene imellem. I Sverige udløser handleplanen heat warning class 1 ($T_{\max} > 30\text{ °C}$ i tre eller fire dage) og heat warning class 2 ($T_{\max} > 30\text{ °C}$ i fem dage eller $T_{\max} > 33\text{ °C}$ i tre dage) samt notifikation ($T_{\max} > 26\text{ °C}$ i tre dage) [5]. Advarselssystemets målgrupper er befolkningen, hospitaler og institutioner for ældre medborgere. Ved heat-health action plans bliver der iværksat særlige tiltag til beskyttelse af borgere. I Tyskland aktiveres f.eks. »heat bus«, som kører rundt med informationer, solbeskyttelse og forfriskninger [5]. I Frankrig omfatter handleplanen tiltag om installation og vedligeholdelse af aircondition i beboelsesområder, åbning af offentlige svømmehaller og forøgelse af tilgængeligheden af offentlige vandposter. Derudover er der planer for opsporing og hjælp til hjemløse ved hedebølger [5]. I Danmark findes ikke et nationalt varslingsystem eller handleplan ved hedebølger.

Efter hedebølgen i Danmark i 2018 publicerede Sundhedsstyrelsen generelle råd til befolkningen om at være ekstra opmærksom i varmen [30]. Det anbefales at søge skygge og afkølede områder. Desuden anbefales især følgende risikogrupper at sørge for at drikke væske inden tørst: personer over 65 år, mindre børn (forældre, bedsteforældre og/eller personale på institutioner skal huske dem på at drikke ofte), personer, som træner intensivt eller har hårdt fysisk arbejde, kronisk syge, overvægtige personer og personer, som har et medicinindtag [30]. Det frarådes at drikke alkohol under hedebølger [15].

I højindkomstlande er aircondition den mest udbredte metode til nedkøling af indemiljøer [6]. Aircondition er effektiv og reducerer sygelighed og dødelighed i forbindelse med hedebølger. Den er dog samtidig energikrævende og dermed klimabelastende, og den medvirker til yderligere lokal opvarmning af omgivelserne [6]. Der findes flere evidensbaserede metoder til nedkøling for den enkelte, når aircondition ikke er tilgængelig [6] (Tabel 3). Tiltagene i Tabel 3 kan bruges enten alene eller i kombination til reduktion af varmerelateret belastning af kroppen og dehydrering i forbindelse med hedebølger [6, 15].

TABEL 3 Individuel håndtering i hedeølger [6].

Middel	Effekt	Varmetabsmekanisme
Elektriske ventilatorer	Øger varmetab fra huden Ved længerevarende nedkøling med denne metode kan det kræve øget væskeindtag og/eller påført vand på huden, da denne metode alene kan accelerere dehydrering hos ældre personer [6]	Fordampning og konvektion
Påføre vand på huden	Hjælper nedkøling af kroppen uden væsketab ved øget sved	Fordampning og konvektion
Ishåndklæder	Ved at pålægge håndklæder med is på hals eller bryst kan varmetabet øges Korte (1-2 min) intervaller hvert 10. min	Konduktion
Indtage koldt vand	Varmeoverførsel mellem varm krop og kold væske	Konduktion
Nedsænke fødder i vand	Ved at sætte fødderne i koldt vand op til ankelniveau øges kroppens varmetab	Konduktion
Reducere fysisk aktivitet	Pauser i fysisk aktivitet på 5-10 min reducerer metabolisk varmeproduktion	Stråling
Optimere tøj	Det reducerer modstand for fordampning enten at tage tøj af eller iklæde sig tøj	Konvektion

KONKLUSION

At håndtere hedeølger og beskytte borgere mod dem er en del af et klimaresistent sundhedsvæsen. Det kræver politiske prioriteringer og øget opmærksomhed i samfundet. Der skal fokus på uddannelse af sundhedsfagligt personale og på patienternes egenomsorg. Skrøbelige ældre i polyfarmaci skal muligvis have justeret deres medicin i forbindelse med varme somre og hedeølger. Vi har brug for øget forskning i sundhedseffekten af hedeølger, medicinske interaktioner og effektive metoder til forebyggelse af for tidlige dødsfald.

Korrespondance *Asthildur Arnadottir*. E-mail: asthildur.arnadottir@sund.ku.dk

Antaget 4. oktober 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 13. november 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V05230275

SUMMARY

Heatwaves and association with comorbidities, pharmacotherapy, and mortality

Asthildur Arnadottir, Jakob Bønløkke & Steffen Loft

Ugeskr Læger 2023;185:V05230275

Heatwaves are getting more common and is the largest weather-related cause of death in high-income countries. A summary of some of the implications is given in this review. Most of the excess mortality is preventable. However, there is need for increased preparedness and awareness. Common non-communicable diseases increase the risk of unfavorable outcome in relation to heatwave, and many commonly prescribed medications affect the heat regulatory system with increasing evidence for increased hospitalisation and mortality. There is an urgent need for further research on heatwaves effect on prescribed medication and mortality.

REFERENCER

1. Ebi KL, Capon A, Berry P et al. Hot weather and heat extremes: health risks. *Lancet*. 2021;398(10301):698-708.
2. European Environment Agency. Economic losses and fatalities from weather-and climate-related events in Europe, 2021.
3. Ballester J, Quijal-Zamorano M, Turrubiales RFM et al. Heat-related mortality in Europe during the summer of 2022. *Nat Med*. 2023;29(7):1857-1866.
4. Beredskabsstyrelsen. Nationalt Risikobillede, 2022.
5. Casanueva A, Burgstall A, Kotlarski S et al. Overview of existing heat-health warning systems in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2657.
6. Jay O, Capon A, Berry P et al. Reducing the health effects of hot weather and heat extremes: form personal cooling strategies to green cities. *Lancet*. 2021;398(10301):709-24.
7. Klimatilpasning. Ændringer i temperatur. klimatilpasning.dk(31. jan 2023).
8. Ed Hawkins. Temperature change in Denmark. (15. aug 2023).
9. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015;386(9991):369-75.
10. Bønløkke J, Loft S, Møller P, Sigsgaard T. Klima og helbred. I: Bonde JP, Rasmussen K, Sigsgaard T, red. Miljø og arbejdsmedicin.FADL's Forlag, 2022:kap. 10.
11. Wichmann J, Ketzell M, Ellermann T, Loft S. Apparent temperature and acute myocardial infarction hospital admissions in Copenhagen, Denmark: a case-crossover study. *Environ Health*. 2012;11:19.
12. Wichmann J, Andersen Z, Ketzell M et al. Apparent temperature and cause-specific emergency hospital admissions in Greater Copenhagen, Denmark. *PLoS One*. 2011;6(7):e22904.
13. Bongers KS, Salahudeen MS, Peterson GM. Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(1):9-16.
14. Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22(4):627-44.
15. Hajat S, O'Connor M, Kosatsky T. Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *Lancet*. 2010;375(9717):856-63.
16. Stöllberger C, Litz W, Finsterer J. Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heatwave fatalities. *Eur J Neurol*. 2009;16(7):
17. Bunker A, Wildenhain J, Vandenberg A et al. Effects of air temperature on climate-sensitive mortality and morbidity in the elderly: a systematic review and meta-analyses of epidemiological evidence. *EBioMedicine*. 2016;6:258-268.
18. Cheng J, Xu Z, Bambrick H et al. Heatwave and elderly mortality: an evaluation of death burden and health costs considering short-term mortality displacement. *Environ Int*. 2018;115:334-342.
19. Åström DO, Schifano P, Asta F et al. The effect of heat waves on mortality in susceptible groups: a cohort study of a Mediterranean and a northern European City. *Environ Health*. 2015;14:30.
20. Moon, J. The effect of the heatwave on the morbidity and mortality of diabetes patients; a meta-analysis for the era of the climate crisis. *Environ Res*. 2021;195:110762.
21. Blauw LL, Aziz NA, Tannemaat MR et al. Diabetes incidence and glucose intolerance prevalence increase with higher outdoor temperature. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000317.
22. Xu Z, Crooks JL, Black D et al. Heatwave and infants' hospital admissions under different heatwave definitions. *Environ Pollut*. 2017;229:525-530.
23. Chersich MF, Pham MD, Area A et al. Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low

- birth weight, and stillbirths: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;371:m3811.
24. Thompson R, Landeg O, Kar-Purkayastha I et al. Heatwave mortality in summer 2020 in England: and observational study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6123.
 25. Westaway K, Frank O, Husband A et al. Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):363-7.
 26. Layton JB, Li W, Yuan J et al. Heatwaves, medications, and heat-related hospitalization in older Medicare beneficiaries with chronic conditions. *PLoS One*. 2020;15(12)e0243665.
 27. Nam YH, Bilker WB, Leonard CE et al. Effect of statins on the association between high temperature and all-cause mortality in a socioeconomically disadvantaged population: a cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):4685.
 28. Flouris AD, Dinas PC, Ioannou G et al. Workers' health and productivity under occupational heat strain: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2018;2(12):e521-e531.
 29. Hu X, Han W, Wang Y et al. Does air pollution modify temperature-related mortality? *Environ Res*. 2022;210:112898.
 30. Sundhedsstyrelsen. Nu kommer varmen – få gode råd her, 2019. [Sundhedsstyrelsen](#) (17. apr 2023).