

Statusartikel

Lokalanvendelse af tranexamsyre til forebyggelse og behandling af blødning

Jeppe Hjembæk-Brandt^{1, 2}, Mathias Maagaard³, Christine Nygaard Svendsen², Preben Homøe^{2, 4} & Jakob Felbo Paulsen¹

1) Afdeling for Plastikkirurgi, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 2) Øre-, Næse- og Halskirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 3) Anæstesiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V11240825. doi: 10.61409/V11240825

HOVEDBUDSKABER

- Tranexamsyre (TXA) kan reducere blødning med 30-40% i en lang række kliniske scenarier.
- TXA administreres oftest systemisk med lille risiko for systemiske bivirkninger.
- TXA kan i mange scenarier appliceres lokalt med god effekt og minimal risiko for systemiske bivirkninger.

Tranexamsyre (TXA) er et antifibrinolytikum først beskrevet i 1962 af det japanske lægepar *Utako* og *Shosuke Okamoto*. Siden har den sundhedsmæssige betydning af TXA vist sig enorm, hvorfor TXA, som også er et billigt og lettilgængeligt stof, figurerer på WHO's liste over Essential Medicines.

TXA kan reducere blødningsrelateret morbiditet og mortalitet i mange kliniske scenarier og administreres oftest systemisk [1]. Systemisk TXA anbefales i Danmark ved blødende kirurgi [2], hvor det reducerer perioperativ blødning og postoperativt transfusionsbehov med 30-40% [3].

TXA kan derudover administreres lokalt enten topisk, infiltreret eller inhaleret. Vi ønsker med denne artikel at beskrive de hidtil undersøgte lokalanvendelsesområder for TXA. Andre produkter og medikamenter, som ligeledes kan lokalanvendes med henblik på hæmostase, diskuteres ikke i indeværende artikel.

Farmakologiske forhold

Farmakodynamik

Koagulationskaskaden kulminerer i aktivering af trombin, som omdanner fibrinogen til fibrin – en af hovedbestanddelene i et koagel. Koaglets stabilitet øges af efterfølgende krydsbinding af fibrin. Ved nedbrydning af koaglet binder cirkulerende plasminogen til en lysinrest på fibrinmolekylet. Herved ændrer plasminogen konformation, så aktivatorer kan omdanne det til aktivt plasmin. Plasmin nedbryder derefter det krydsbundne fibrin.

TXA er en lysinanalogue, der binder til plasminogen og forhindrer omdannelse til aktivt plasmin. Dette forhindrer nedbrydning af krydsbundet fibrin, hvorved koaglets stabilitet opretholdes [3].

Farmakokinetik

TXA hæmmer fibrinolysen ved en koncentration på mindst 10 µg/ml; i.v.-indgift af 1 g TXA holder

plasmakonzentrationen over denne tærskel i 1-3 timer [4]. TXA-konzentrationen i væv og synovialvæske følger plasmakonzentrationen, men forbliver høj i længere tid, mens koncentrationen i cerebrospinalvæsken er ca. 10% af plasmakonzentrationen [3, 4].

Ved lokal TXA-administration er koncentrationen ved sårfladen langt højere end ved systemisk administration. Den hyppigt anvendte opløsning på 25 mg/ml giver således en lokal koncentration på $2.500 \times$ den effektive koncentration anført ovenfor.

Den systemiske absorption ved lokal TXA-administration afhænger af kontakttiden samt vævets art og vaskularitet. Lokal TXA-administration i bløddele giver en peak-plasmakonzentration på ca. 10% af systemisk administration af samme dosis [4, 5], mens intraartikulær TXA-injektion i forbindelse med knæalloplastik kan føre til sammenlignelige plasmakonzentrationer som ved systemisk indgift [3, 6].

De farmakokinetiske forhold ved TXA-inhalation er ikke belyst. Det nærmeste, der er undersøgt, er TXA-mundskylning. Ved mundskylning med TXA 50 mg/ml stiger TXA-spytkonzentrationen til $> 200 \mu\text{g/ml}$ efter 30 minutter og forbliver i terapeutisk niveau i ca. to timer, mens peak-plasmakonzentrationen er $< 2 \mu\text{g/ml}$ [7].

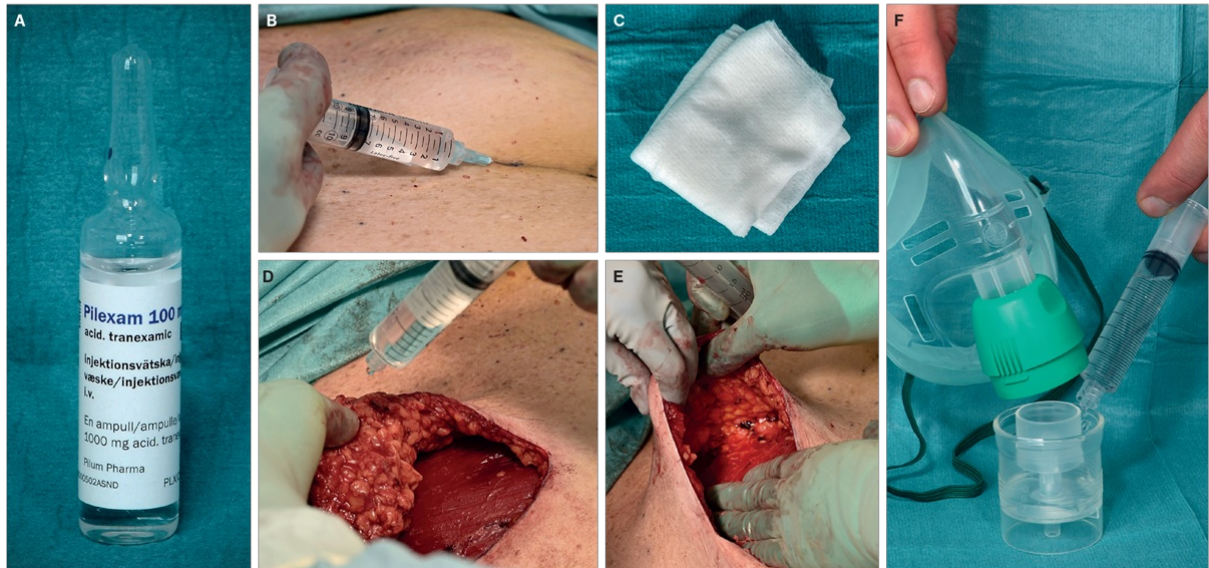
Dosis og koncentration

Der er ikke konsensus om den optimale dosis og koncentration ved lokal TXA-administration [3, 5, 8].

Samlet TXA-dosis har betydning. Der findes dog en tærskel, hvor højere dosis ikke giver bedre effekt. Ved knæalloplastik reduceres det perioperative blodtab med hhv. 11% og 21% ved intraartikulær injektion af 500 mg og 1.000 mg TXA; injektion af 2.000 mg eller 3.000 mg giver ikke yderligere effekt i forhold til 1.000 mg [6]. I flere metaanalyser har man ikke kunnet påvise en dosisafhængig effekt på reduktion af den postoperative blødning [5, 9].

In vitro-studier har vist, at TXA er vævstoksisk i høje koncentrationer og ved flere timers eksponering [3, 4]. TXA-konzentrationen ved lokal administration anbefales derfor at være maksimalt 25 mg/ml. Denne koncentration har hos patienter med brandsår vist sig ikke at påvirke sårheling [10] og har i forbindelse med bl.a. mastektomi (som involverer store sårflader) vist sig effektiv ved peroperativ topisk administration (**Figur 1**) [11].

FIGUR 1 Eksempler på, hvordan tranexamsyre (TXA) kan administreres lokalt. TXA markedsføres i koncentration 100 mg/ml (A). Efter fortynding til f.eks. 25 mg/ml kan TXA administreres som bl.a. infiltration (B), på vædet gaze (C), som skyllevæske direkte på en sårflade (D) med – om muligt – efterfølgende manuel fordeling (E) eller som inhalation, hvor ufortyndet TXA hældes i medicinkammeret på en nebulisator (F). Billederne er videregivet med patientens tilladelse.



Bivirkninger

Almindelige bivirkninger ved systemisk administration af TXA inkluderer diarré, kvalme, opkastning og hovedpine.

TXA udviser på grund af sin effekt som glycin- og gammaaminosmørsyre (GABA)-antagonist dosisafhængig risiko for generaliserede krampeanfald, og accidental intratekal injektion kan føre til generaliserede krampeanfald med høj morbiditet og mortalitet [11, 12].

Der har været bekymring for, om TXA øger risikoen for tromboemboliske events. I flere store metaanalyser har dette ikke kunnet påvises ved hverken systemisk [1, 5, 9] eller lokal administration [5, 8, 9].

Sikkerhedsprofilen er ikke definitivt fastlagt, hvorfor risikoen for tromboemboliske events fortsat er en bekymring. På baggrund af de farmakokinetiske forhold formodes a priori-risikoen for tromboemboliske events at være lavere ved lokal i forhold til systemisk administration [9].

Forsigtighedsregler ved og kontraindikationer for lokal TXA-administration angives i Tabel 1.

TABEL 1 Forsigtighedsregler ved og kontraindikationer for lokal administration af tranexamsyre (TXA).

Forsigtighedsregler

Ved indgift af store mængder TXA som ved f.eks. hjerte- eller kranio-maksillofacial kirurgi bør man være opmærksom på dosisafhængig risiko for krampeanfald [4]

Man kan ikke udelukke en svag teratogen effekt af TXA, hvorfor gravide og ammende kvinder om muligt ikke bør behandles med TXA

Kontraindikationer

Lokal TXA-administration bør aldrig anvendes ved neurokirurgi pga. risiko for krampeanfald [3]

Ved essentielle perifere nerver i operationsfeltet, f.eks. n. laryngeus recurrens ved thyroideakirurgi, fraråder forfattergruppen ud fra et forsigtighedsprincip lokal TXA-administration. Emnet er ikke belyst i litteraturen

Nylig eller aktiv trombotisk sygdom

Tidligere krampeanfald

Dissemineret intravaskulær koagulation fraset ved svær hyperfibrinolyse og fibrinogenmangel

Praktiske forhold

TXA kan administreres lokalt på følgende måder (Figur 1):

- Topisk, hvor TXA påføres direkte på en sårflade, bl.a. som påsmøring, spray, gel, skyllevæske, intraartikulær injektion eller i vædet gaze.
- Infiltration, hvor TXA injiceres i vævet omkring et sår.
- Inhalation, hvor TXA med nebulisator føres ind i luftvejene.

Ved åbne sår er én administrationsform ikke altid bedre end en anden – valget bør afhænge af den kliniske situation. Generelt anbefales topisk administration ved større sårflader, mens TXA-infiltration formentlig godt kan anvendes ved mindre sårflader.

Ved peroperativ anvendelse kan TXA ofte først administreres lokalt ved operationens afslutning; i så fald er der kun effekt på den postoperative blødningsrisiko. Ved høj peroperativ blødningsrisiko eller særligt behov for tørt operationsfelt er det at foretrække med systemisk administreret TXA umiddelbart før operationen [2, 3].

TXA er markedsført i koncentration 100 mg/ml, hvorfor det ved lokal administration må fortyndes. For at opnå den anbefalede koncentration på 25 mg/ml blandes:

5 ml TXA 100 mg/ml

15 ml lokalanalgetikum med adrenalin, evt. rent lokalanalgetikum eller isotonisk saltvand, hvis adrenalinens vasokonstriktoriske effekt ikke ønskes.

Denne opløsning appliceres om muligt og afhængigt af scenariet efter hæmostase, med efterfølgende manuel fordeling, umiddelbart før sårlukning og uden efterfølgende aftørring af sårfladen (Figur 1) [4]. Hvis der er dræn i såret, afklemmes disse i en kort periode [4].

Ved inhalation hældes ufortyndet TXA direkte i medicinkammeret på en nebulisator (Figur 1). I de nedenfor nævnte studier er der typisk administreret 250-1.000 mg TXA 100 mg/ml.

Effekt af lokalanvendelse af tranexamsyre

Blødning fra operationssår kan føre til betydelig morbiditet og mortalitet. Større blødning kan være livstruende, og mindre blødning kan bl.a. føre til hævelse, smerte, infektion, sårruptur og behov for sårskift, drænanlæggelse og reoperation [3]. Det er derfor i både patientens og behandlerens interesse at minimere blødning.

På grund af bekymring for bivirkninger ved systemisk administration har lokal TXA-administration været undersøgt med lovende resultater i en række forskellige specialer og indgreb (Tabel 2).

TABEL 2 Oversigt over de kliniske scenarier, hvor lokal tranexamsyre (TXA)-administration har vist lovende resultater i forhold til at reducere blødning og/eller behov for transfusion eller kirurgisk intervention. De administrationsformer, der har været anvendt i de forskellige scenarier, er angivet. Adapteret fra [3, 13, 14, 15, 16] og suppleret med artiklens øvrige refererede studier.

Speciale Procedure/tilstand	Administrationsform
<i>Gynækologi/obstetrisk</i>	
Hysterektomi	Peroperativ skyllevæske og/eller intraabdominal bolus
Myomektomi: åben og skopisk	Peroperativ administration på vædet gaze eller i skyllevæske
Post partum-blødning	TXA-vædet gaze omkring ballonkateter
<i>Kardiologi</i>	
Pacemakerimplantation	Peroperativ skylning af pacemakerlomme
<i>Kæbekirurgi</i>	
Blødning efter mindre orale indgreb	Kompression med TXA-vædet gaze
Mindre, orale indgreb	Peroperativ skyllevæske og postoperativ mundskyllevæske
Ortognatisk kirurgi	Peroperativ skyllevæske
<i>Lungemedicin</i>	
Hæmoptyse	Inhalation af nebuliseret TXA
<i>Mave-tarm-kirurgi</i>	
Blødende ulcus	Præoperativ installation via nasogastrisk sonde
<i>Oftalmologi</i>	
Traumatisk hyfæma	Topisk administration med øjendråber
<i>Ortopædkirurgi</i>	
Hoftealloplastik	Peroperativ intraartikulær injektion
Knæalloplastik	Peroperativ intraartikulær injektion
Skulderalloplastik	Peroperativ intraartikulær injektion
<i>Plastik-/brystkirurgi</i>	
Excision af hudtumorer	Peroperativ infiltration
Fedtsugning	Infiltration før fedtsugning
Mammareduktion	Peroperativ administration på sårflade
Mastektomi	Peroperativ administration på sårflade
<i>Thoraxkirurgi</i>	
Lungedekortikering	Peroperativ installation i pleurahulen
Hæmoptyse	Inhalation af nebuliseret TXA
<i>Urologi</i>	
Perkutan nefrolitotomi	Peroperativ skyllevæske
Prostatektomi	Peroperativ skyllevæske
Transuretral resektion af prostata	Peroperativ skyllevæske
<i>Øre-næse-hals</i>	
Adenotomi	Peroperativ installation i nasopharynx
Blødning efter tonsillektomi	Inhalation af nebuliseret TXA
Epistaxis	Gel, spray eller på vædet gaze
Functional endoscopic sinus surgery	Præoperativ vædet gaze og peroperativ skyllevæske, vædet gaze og/eller bolusinstallation
Septumrhinoplastik	Peroperativ infiltration

Peroperativ administration

Der skelnes mellem bløddels- og knoglekirurgi. I bløddels kan man peroperativt opnå god hæmostase med bl.a. elkaustik og infiltration med vasokonstriktorer. Ved knoglekirurgi kan dette ikke i samme grad lade sig gøre, hvorfor man her gør brug af rutinemæssig TXA-indgift [2] og indimellem hypotensiv anæstesi [3]. De fleste studier af peroperativ lokal TXA-administration omhandler knoglekirurgi [5, 8].

Peroperativ lokal TXA-administration (bløddels- og knoglekirurgi poollet) reducerer det perioperative blodtab med 273-320 ml og den postoperative transfusionsrate med 33-70% i forhold til placebo [5, 8, 9]. I et Cochranereview fandt man, at peroperativ lokal TXA-administration på tværs af specialer reducerede det

perioperative blodtab med ca. 29% [9]. Disse effekter er fuldt sammenlignelige med effekten af systemisk administration af TXA [5].

I bløddelskirurgi kan TXA lokaladministreres på mange måder (Figur 1 og Tabel 2). Peroperativ lokal TXA-administration fører i de fleste studier til 20-40% reduktion af perioperativ blødning afhængigt af speciale og indgreb, mens den postoperative transfusionsrate falder med 40-100% [3, 13]. Lokal TXA-administration har også været undersøgt i forbindelse med hjertekirurgi, men har ikke vist sig effektiv i denne kontekst [12].

Ved knoglekirurgi administreres lokal TXA oftest som intraartikulær injektion. Systemisk og lokal indgift af TXA ligestilles i den danske behandlingsvejledning for knæ- og hoftealloplastik [17], og i flere metaanalyser er der fundet ligeværdig effekt af topisk og systemisk TXA vs. placebo målt på både perioperativ blødning, som reduceres med ca. 280 ml, og den postoperative transfusionsrate, som reduceres med ca. 80% [5, 18].

Antikoagulerede patienter

Patienter i antikoagulerende behandling har særligt høj risiko for perioperativ blødning. Også hos disse patienter kan man lokaladministrere TXA med god effekt i både bløddels- og knoglekirurgi.

Ved mindre, oral kirurgi på patienter i warfarinbehandling fører per- og postoperativ lokal TXA-administration til reduktion af den postoperative blødningsfrekvens med 87% i forhold til placebo [19], og ved pacemakeranlæggelse på antikoagulerede patienter kan skylning af pacemakerlommen med TXA reducere postoperativ hæmatomdannelse og behov for kirurgisk revision med ca. 80% [3].

I et randomiseret studie af knæalloplastik hos patienter i rivaroxabanbehandling reducerede peroperativ intraartikulær TXA-injektion den perioperative blødning med 336 ml svarende til ca. 30% og transfusionsraten med 100%, hvilket var ligeværdigt med systemisk TXA-administration [20].

Nonperoperativ administration

Nonperoperativ lokal TXA-administration er dårligere belyst end peroperativ administration.

Topisk TXA-administration har vist lovende resultater i forbindelse med behandling af epistaxis [14], blødende mavesår [15], traumatisk hyfæma [21], post partum-hæmoragi [22] og initial håndtering af blødning efter oral kirurgi [23], om end litteraturen på disse områder er sparsom.

TXA-inhalation har vist lovende resultater til behandling af nedre luftvejsblødning og blødning efter tonsillektomi (BET), om end også denne litteratur er sparsom.

I et randomiseret studie af 47 patienter med hæmoptyse førte inhalation af 500 mg nebuliseret TXA 100 mg/ml, 3 × dagligt, til reduceret blødningsvolumen, hurtigere ophør af hæmoptyse og kortere indlæggelsestid i forhold til placebo [24]. Flere, mindre retrospektive kohortestudier på denne type voksne patienter har endvidere vist god eller ligeværdig effekt af TXA-inhalation vs. anden behandling målt på tid til blødningsstop, behov for kirurgisk intervention samt transfusionsrate [25, 26]. I ingen af studierne fandt man bivirkninger ved TXA-inhalation.

TXA-inhalation kan også bruges hos børn; ved pulmonal blødning i forbindelse med ekstrakorporal membranoxxygenering havde 48 ud af 53 børn i et studie ophør af blødning efter TXA-inhalation [27], og i et andet studie er TXA-inhalation beskrevet som effektiv hæmostasemetode hos kritisk syge børn med nedre luftvejsblødning [28].

En nylig metaanalyse af ni ikke-randomiserede studier har vist, at TXA-inhalation ved modtagelse på hospital af patienter med BET reducerer reoperationsraten med ca. 45% [29]. I et andet studie af TXA-administration ved BET, som ikke er med i nævnte metaanalyse, har man undersøgt effekten af hhv. topisk, inhaleret eller i.v.-TXA-administration. Her fandt man, at TXA-administration førte til reduceret behov for elkaustik sammenlignet med

- [https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005620&";](https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005620&)
5. Montroy J, Hutton B, Moodley P, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* (online 19. feb 2018). [https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.02.003&";](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.02.003&)
 6. Kim JK, Park JY, Lee DY, et al. Optimal dose of topical tranexamic acid considering efficacy and safety in total knee arthroplasty: a randomized controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021;29(10):3409-3417. [https://doi.org/10.1007/s00167-020-06241-9&";](https://doi.org/10.1007/s00167-020-06241-9&)
 7. Sindet-Pedersen S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(12):1005-1008. [https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1987.tb05605.x&";](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1987.tb05605.x&)
 8. Teoh WY, Tan TG, Ng KT, et al. Prophylactic topical tranexamic acid versus placebo in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273(4):676-683. [https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003896&";](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003896&)
 9. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD010562. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD010562.pub2&";](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010562.pub2&)
 10. Colclough RN, Almeland SK, Brekke RL, et al. Topical tranexamic acid on donor wounds in burn patients: a randomized placebo-controlled trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12(8):e6074. [https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000006074&";](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000006074&)
 11. Ausen K, Hagen AI, Østbyhaug HS, et al. Topical moistening of mastectomy wounds with diluted tranexamic acid to reduce bleeding: randomized clinical trial. *BJS Open.* 2020;4(2):216-224. [https://doi.org/10.1002/bjs.5.50248&";](https://doi.org/10.1002/bjs.5.50248&)
 12. Guo J, Gao X, Ma Y, et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):129. [https://doi.org/10.1186/s12871-019-0772-0&";](https://doi.org/10.1186/s12871-019-0772-0&)
 13. Wang S, Yang J, Lin L. Local application of tranexamic acid in plastic surgery patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Aesthetic Plast Surg.* 2023;47(4):1633-1643. [https://doi.org/10.1007/s00266-023-03281-7&";](https://doi.org/10.1007/s00266-023-03281-7&)
 14. Janapala RN, Tran QK, Patel J, et al. Efficacy of topical tranexamic acid in epistaxis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;51:169-175. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.043>
 15. Tavakoli N, Mokhtare M, Agah S, et al. Comparison of the efficacy of intravenous tranexamic acid with and without topical administration versus placebo in urgent endoscopy rate for acute gastrointestinal bleeding: a double-blind randomized controlled trial. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):46-54. <https://doi.org/10.1177/2050640617714940>
 16. Ockerman A, Vanassche T, Garip M, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb J.* 2021;19(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00303-9>
 17. Jakobsen T, Kappel A, Krarup N, et al. Eksempel på behandlingsvejledning. Primære knæ- og hoftealloplastikker. Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastikkirurgi, 2022. [https://dshk.ortopaedi.dk/wp-content/uploads/2022/11/Behandlingsvejledning_primaer_Final.pdf&";](https://dshk.ortopaedi.dk/wp-content/uploads/2022/11/Behandlingsvejledning_primaer_Final.pdf&) (28. jul 2024)
 18. Xu JW, Qiang H, Li TL, et al. Efficacy of topical vs intravenous tranexamic acid in reducing blood loss and promoting wound healing in bone surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2021;9(17):4210-4220. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i17.4210>
 19. de Vasconcellos SJ de A, de Santana Santos T, Reinheimer DM, et al. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(1):20-26. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.001>
 20. Yen SH, Lin PC, Chen B, et al. Topical tranexamic acid reduces blood loss in minimally invasive total knee arthroplasty receiving rivaroxaban. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9105645. <https://doi.org/10.1155/2017/9105645>
 21. Derakhshan A, Firooz J, Esmaeili S, et al. Systemic prednisolone versus topical tranexamic acid for prevention of rebleeding in patients with traumatic hyphema: a randomized clinical trial. *J Fr Ophtalmol.* 2022;45(1):9-12. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.08.015>
 22. Kinugasa M, Tamai H, Miyake M, Shimizu T. Uterine balloon tamponade in combination with topical administration of tranexamic acid for management of postpartum hemorrhage. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:195036. <https://doi.org/10.1155/2015/195036>
 23. Zirk M, Zinser M, Buller J, et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events: retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(6):932-936. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.03.009>

24. Wand O, Guber E, Guber A, et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest*. 2018;154(6):1379-1384. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.026>
25. Alkazemi A, Kovacevic M, Dube K, et al. Effectiveness of nebulized tranexamic acid in patients with moderate-to-massive hemoptysis at a tertiary academic medical center. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2023;36(6):309-315. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0038>
26. Gopinath B, Mishra PR, Aggarwal P, et al. Nebulized vs IV tranexamic acid for hemoptysis: a pilot randomized controlled trial. *Chest*. 2023;163(5):1176-1184. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.11.021>
27. Singleton L, Kennedy C, Philip B, et al. Inhaled tranexamic acid use for pulmonary hemorrhage in children on ECMO. *JAAPA*. 2023;36(12):1. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000995012.09070.cb>
28. O'Neil ER, Schmees LR, Resendiz K, et al. Inhaled tranexamic acid as a novel treatment for pulmonary hemorrhage in critically ill pediatric patients: an observational study. *Crit Care Explor*. 2020;2(1):e0075. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000075>
29. Alghamdi AS, Hazzazi GS, Shaheen MH, et al. Nebulized tranexamic acid for treatment of post-tonsillectomy bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025;282(3):1135-1146. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08995-1>
30. Spencer R, Newby M, Hickman W, et al. Efficacy of tranexamic acid (TXA) for post-tonsillectomy hemorrhage. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103582. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103582>