

İdiyopatik Pulmoner Fibroziste İnhaled Treprostinil

Makale Sunumu



Moderatör: Doç. Dr. Özge Aydın Güçlü



Sunum: Araş. Gör. Dr. Burak Çınar



Yer: Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Seminer Salonu



Tarih: 17 Eylül 2026



Inhaled Treprostinil for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

S.D. Nathan, P. Smith, C. Deng, M. De Salvo, W. Wuyts, J. Pavie-Gallegos,
J.W. Song, M.R. Kramer, C.S. King, J.A. Mackintosh, D. Chambers, G.V. Miranda,
N. Breytenbach, L. Peterson, H. Bell, K.R. Flaherty, J. Behr, and V. Cottin
for the TETON-2 Trial Investigators

Published March 11, 2026, at
NEJM.org

N Engl J Med 2026;395:127–137

DOI: 10.1056/NEJMoa2512911

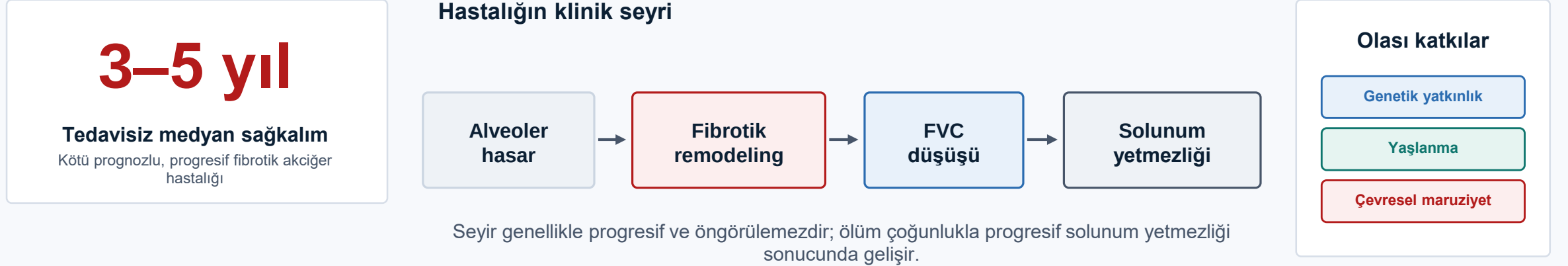
BACKGROUND

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive fibrosing interstitial lung disease with limited treatment options and poor prognosis.

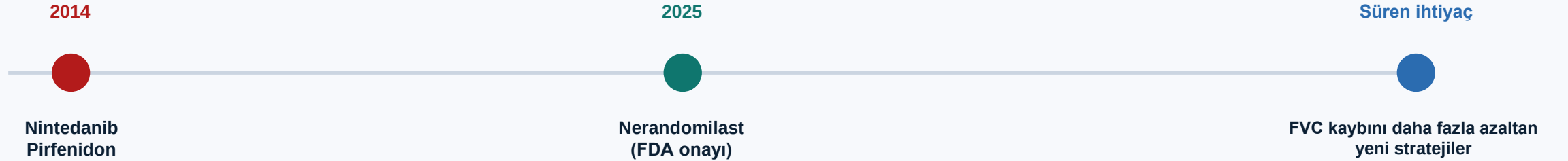
METHODS

In this phase 3, double-blind, placebo-controlled trial (TETON-2), patients with IPF were assigned to inhaled treprostinil or placebo for 52 weeks.

İPF: ilerleyici fibrozis ve karşılanmamış tedavi ihtiyacı



Tedavi zemini



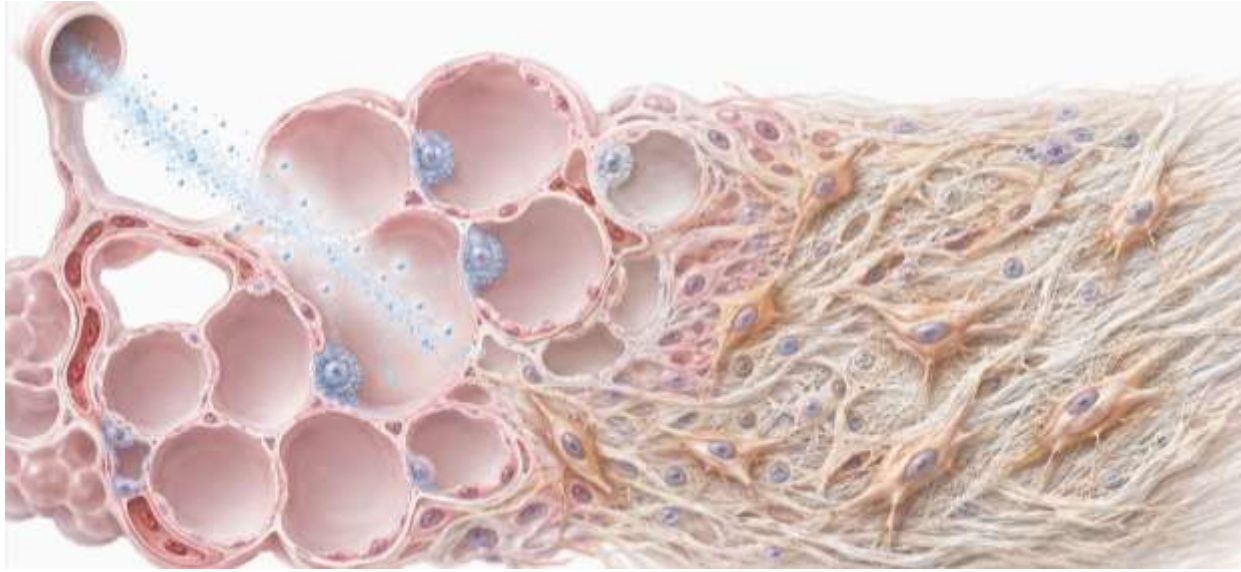
Treprostinil hipotezi: PH-ILD verisinden TETON programına



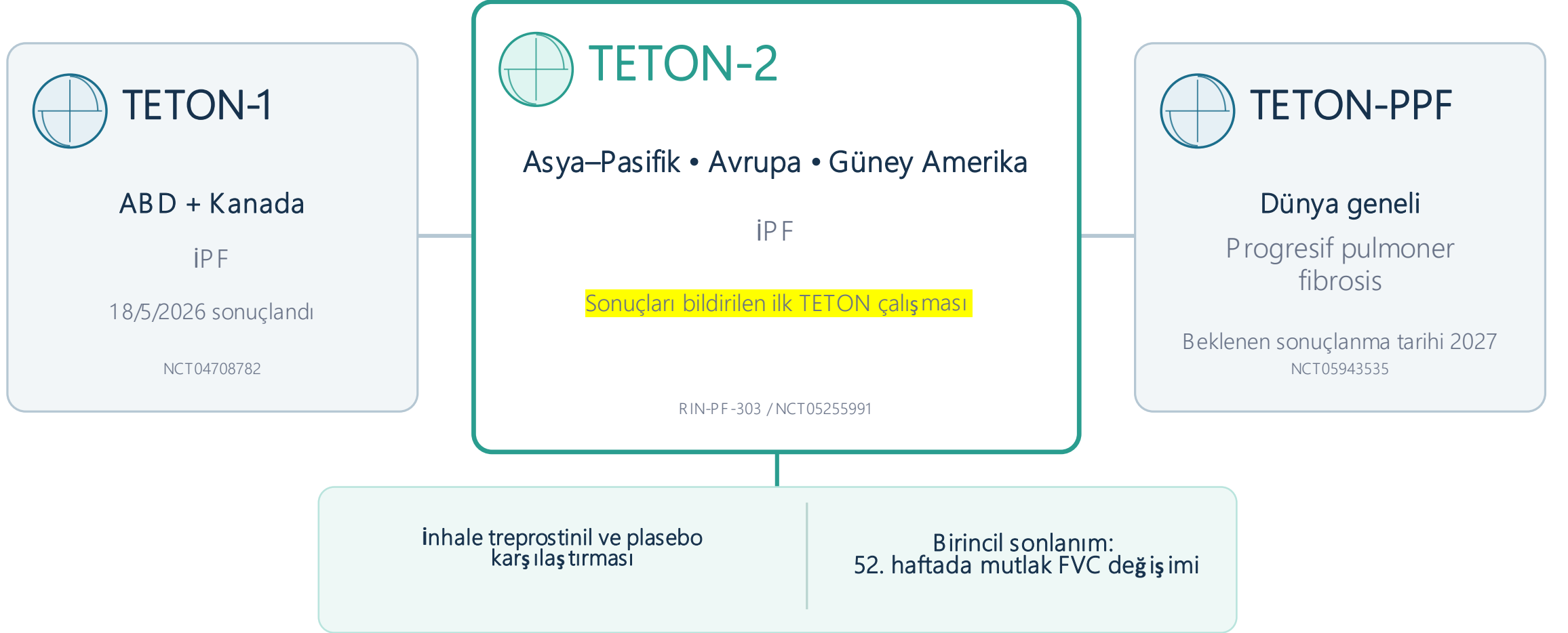
Treprostinil: prostasiklin sinyalinden antifibrotik etkiye



İPF'de temel patolojik sorun: kalıcı epitel hasarı sonrası aktive fibroblastların ekstrasellüler matriks biriktirmesi ve akciğer dokusunun sertleşmesi



TETON programı: üç paralel faz 3 çalışma



Her üç çalışma: faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 52 hafta

iPF: idiyopatik pulmoner fibrozis | PPF: progresif pulmoner fibrozis | FVC: zorlu vital kapasite

Nathan SD ve ark., N Engl J Med 2026;395:127–137; ClinicalTrials.gov

TETON-2: çalışma tasarımı ve gözetimi

Faz 3 • çift kör • randomize • plasebo kontrollü

16 ülke • 107 merkez

Protokol her merkezde onaylandı; çalışma İyi Klinik Uygulamalar'a uygun yürütüldü.

TETON-2

İPF'de inhale treprostinil

Veriler önceden tanımlanmış analiz planına göre toplandı, yönetildi ve analiz edildi.

1

Planlama

Yürütme komitesi
+ United Therapeutics

2

Onay

Her merkezde
IRB / etik kurul

3

İzlem

Bağımsız veri
izleme komitesi

4

Analiz

Önceden belirlenmiş
istatistiksel plan

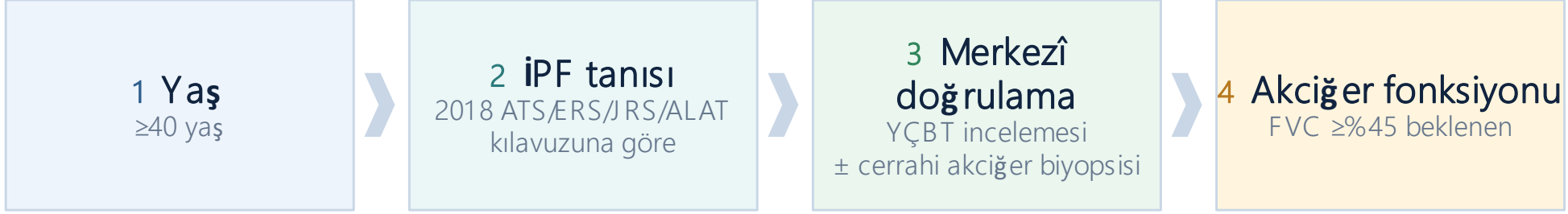
5

Teyit

Yazarların veri erişimi
ve son onayı

TETON-2’de hasta seçimi

Çalışmaya alınan hasta: tanısı merkezî olarak doğrulanmış İPF + yeterli başlangıç FVC



Pirfenidon veya nintedanib kullanıyorsa
başlangıçtan önce ≥30 gün stabil doz

Çalışma dışı bırakılan temel profiller

FEV₁/FVC <0,70
Obstrüktif patern lehine eşik

>10 L/dk O₂
İstirahatte ek oksijen ihtiyacı

Hasta seçimi, İPF tanısının güvenilir biçimde doğrulanmasına ve başlangıç fonksiyonunun izlenebilir olmasına odaklandı.

TETON-2: Çalışma Prosedürleri

Randomizasyon

Hastalar başlangıçta 1:1 oranında iki kola ayrıldı.



**İnhale
treprostiniil**



Plasebo

Aynı inhalasyon programı uygulandı.

Tabakalandırma

Eşlik eden İPF tedavisine göre

Nintedanib / pirfenidon

Antifibrotik tedavi yok

Doz titrasyonu

Başlangıç dozu

3 inhalasyon/seans · 18 µg/seans
Günde 4 kez, uyanık olunan saatlerde



Hedef doz

12 inhalasyon/seans · 72 µg/seans
veya klinik olarak tolere edilen en yüksek doz

Medyan: 4. haftada ulaşıldı

Her iki kolda medyan 12 inhalasyon/seans düzeyi.

TD-300 ultrasonik nebülizatör



Treprostiniil inhalasyon solüsyonu veya plasebo TD-300 ile uygulandı.

TE TON-2’de etkinlik sonlanımları

BİRİNCİL SONLANIM

Mutlak FVC değişimi

Başlangıç



52. hafta

FVC ölçümü merkezi spirometri
incelemesiyle doğrulandı

KLİNİK KÖTÜLEŞME

İlk gerçekleşen olay esas alındı

Herhangi bir
nedene bağlı ölüm



Solunumsal nedenle
hastaneye yatış



Beklenen FVC yüzdesinde
≥%10 göreceli azalma

Olaya kadar geçen süre analizi

DİĞER İKİNCİL SONLANIMLAR

İPF akut
alevlenmesi



52. haftaya
kadar ölüm



% beklenen
FVC değişimi



K-BILD
yaşam kalitesi

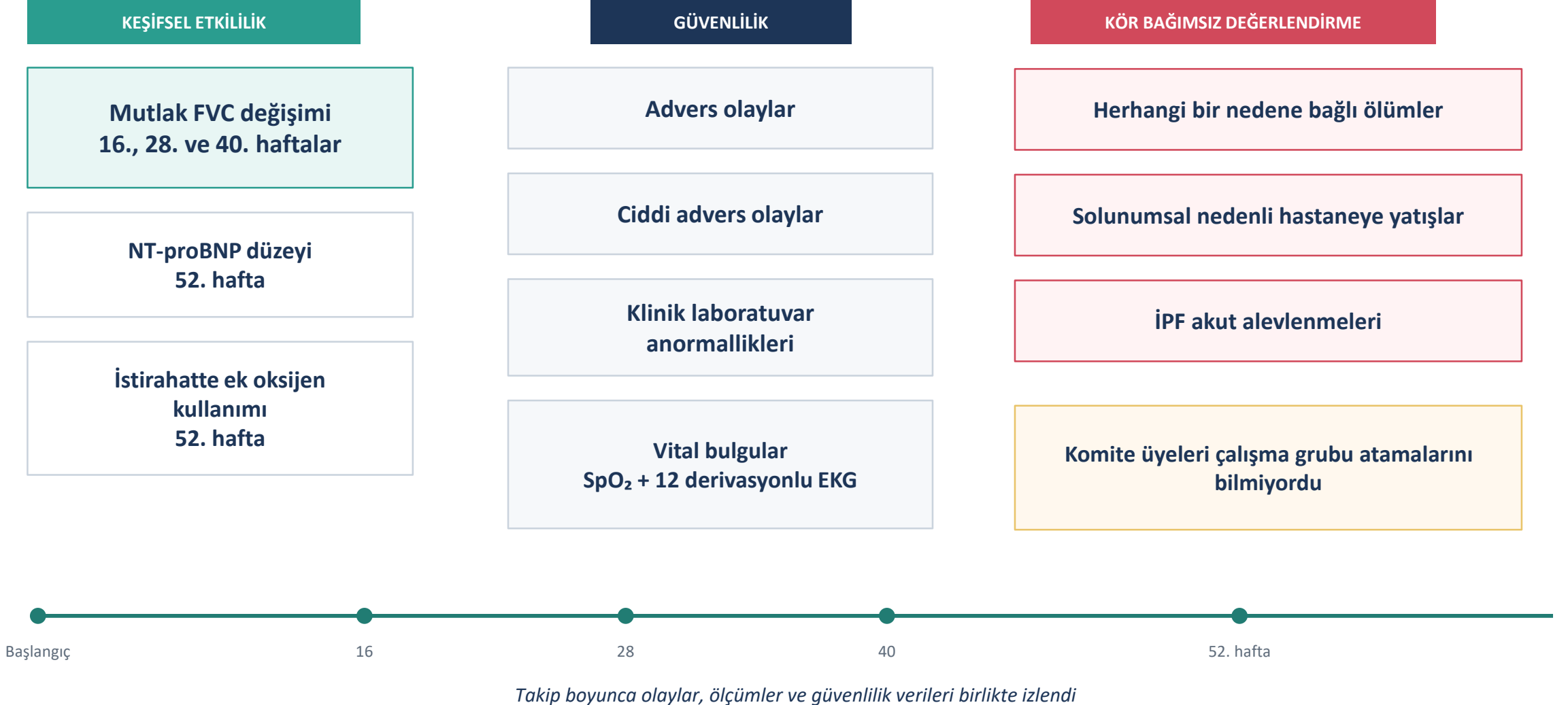


DLCO
değişimi

K-BILD: 0–100 puan; yüksek skor daha iyi sağlık durumu

Kötüleşme için tahmini minimal klinik önemli fark: 2,7 puan

Tamamlayıcı ölçümler ve güvenlik izlemi



Çalışma değerlendirmeleri ve izlem akışı

Uygunluk doğrulandıktan sonra tedavi dönemi ziyaretleri



Tedaviyi 52. haftadan önce bırakırsa



Tedavi kesilse de izlem hedefi korunur.

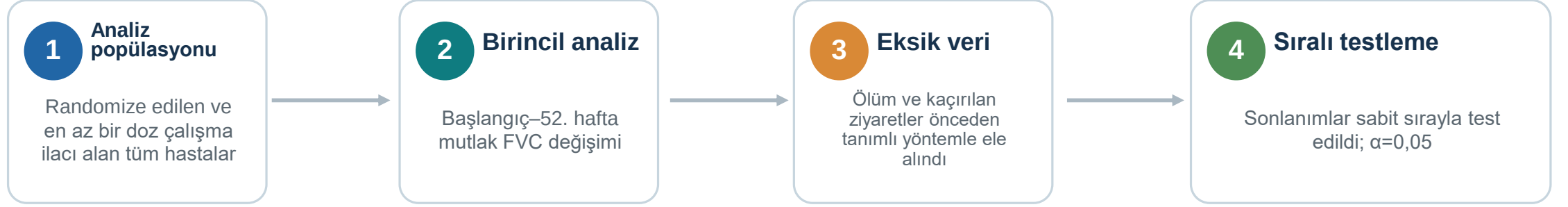
Çalışmadan çekilirse



Erken bırakan veya onamını geri çekenler dahil, 52. haftadaki yaşamsal durum için tüm hastalarda bilgi alınmaya çalışıldı.

52 haftayı tamamlayan hastalara son ziyaret sonrası açık etiketli uzatma çalışmasına katılım olanağı sunuldu.

İstatistiksel analiz



FVC karşılaştırması

Hizalanmış sıra tabakalı Wilcoxon testi

Hodges–Lehmann fark tahmini + %95 GA

Tabakalar: antifibrotik tedavi kullanımı

Eksik FVC değerleri

Ölüm sonrası planlı ziyaretler: gözlenen değerlerin 2,5. persentiline atama

Ölüm dışı eksikler: standart çoklu imputasyon

İkincil analizler

Sürekli sonlanımlar: birincil analiz yaklaşımıyla değerlendirildi

Olaya kadar geçen süre: Cox regresyonu; duyarlılıkta Poisson analizi

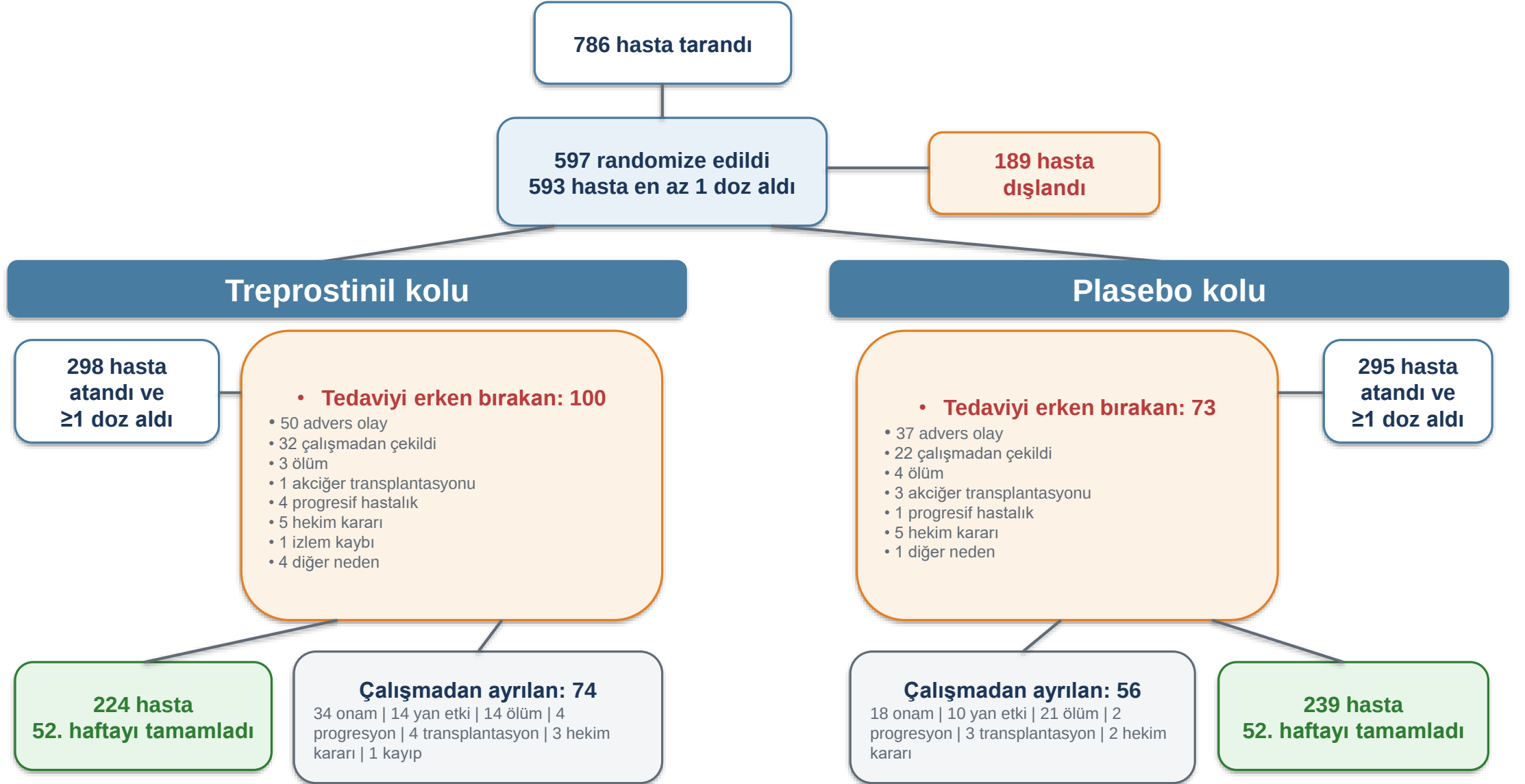
Anlamlılık zinciri

Birincil sonlanım → klinik kötüleşme → akut alevlenme → sonraki ikincil sonlanımlar

Anlamsızlıkta sonraki ikincil sonlanımlar için kesin çıkarım yapılmadı.

Şekil 1. Tarama, Randomizasyon ve İzlem

Tedaviyi bırakma ile çalışmadan ayrılma aynı değildir.



Tablo 1. Hastaların Başlangıçtaki Özellikleri*

Cinsiyet ve yaş dağılımı

Özellik	Treprostinil (N=298)	Plasebo (N=295)	Toplam (N=593)
Kadın cinsiyet (%)	60 (20,1)	58 (19,7)	118 (19,9)
Yaş			
Ortalama (aralık)	71,9 (41–91)	71,6 (50–88)	71,7 (41–91)
Dağılım — sayı (%)			
<65 yıl	48 (16,1)	48 (16,3)	96 (16,2)
65 ile <80 yıl	209 (70,1)	215 (72,9)	424 (71,5)
≥80 yıl	41 (13,8)	32 (10,8)	73 (12,3)

Tablo 1. Hastaların Başlangıçtaki Özellikleri*

İrk ve etnik grup dağılımı

Özellik	Treprostinil (N=298)	Plasebo (N=295)	Toplam (N=593)
İrk veya etnik grup (%)†			
Beyaz	262 (87,9)	235 (79,7)	497 (83,8)
Siyah veya Afrika kökenli Amerikalı	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Yerli Hawaiili veya diğer Pasifik Adalı	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Asyalı	31 (10,4)	39 (13,2)	70 (11,8)
Birden fazla	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Bilinmiyor	5 (1,7)	18 (6,1)	23 (3,9)
Hispanik veya Latin etnik grup (%)†			
Evet	85 (28,5)	74 (25,1)	159 (26,8)
Hayır	202 (67,8)	203 (68,8)	405 (68,3)
Bildirilmedi	6 (2,0)	13 (4,4)	19 (3,2)
Bilinmiyor	5 (1,7)	5 (1,7)	10 (1,7)

† İrk ve etnik grup hastalar tarafından bildirilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Başlangıçtaki Özellikleri*

Tanı süresi, sigara durumu ve oksijen kullanımı

Özellik	Treprostininil (N=298)	Plasebo (N=295)	Toplam (N=593)
İPF tanısından beri geçen süre — yıl	4,02±3,01	3,74±2,62	3,88±2,83
Sigara içme durumu (%)			
Hiç içmemiş	91 (30,5)	77 (26,1)	168 (28,3)
Aktif içici	6 (2,0)	7 (2,4)	13 (2,2)
Eski içici	201 (67,4)	211 (71,5)	412 (69,5)
Ek oksijen kullanımı (%)	34 (11,4)	43 (14,6)	77 (13,0)

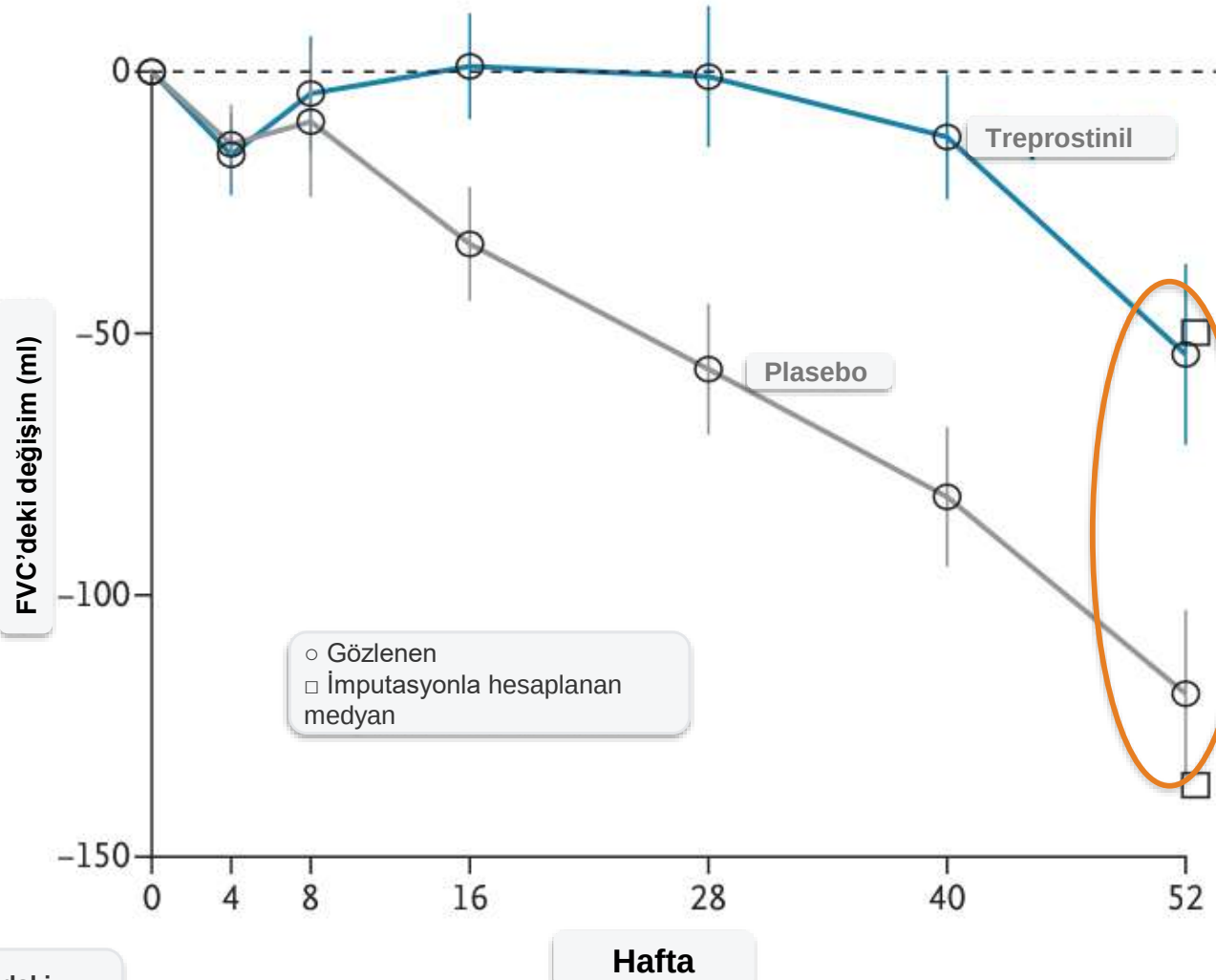
Tablo 1. Hastaların Başlangıçtaki Özellikleri*

Solunum fonksiyonları ve eşlik eden antifibrotik tedavi

Özellik	Treprostinil (N=298)	Plasebo (N=295)	Toplam (N=593)
FVC			
Ortalama — mL	2683,7±737,8	2708,3±741,2	2695,9±739,0
Beklenen değerin yüzdesi	76,4±17,7	77,2±17,3	76,8±17,5
Ortanca NT-proBNP düzeyi (IQR) — pg/mL	90,5 (42,0–196,0)	84,0 (41,0–173,0)	85,0 (42,0–181,0)
DLCO — beklenen değerin yüzdesi	47,1±18,1	50,0±20,4	48,5±19,3
Eşlik eden antifibrotik tedavi — sayı (%)			
Yok	73 (24,5)	73 (24,7)	146 (24,6)
Nintedanib	105 (35,2)	109 (36,9)	214 (36,1)
Pirfenidon	120 (40,3)	113 (38,3)	233 (39,3)

* Artı-eksi değerler ortalama±SS'dir. Yüzdeler yuvarlama nedeniyle toplamda 100 olmayabilir. DLCO: karbon monoksit difüzyon kapasitesi; FVC: zorlu vital kapasite; İPF: idiyopatik pulmoner fibrozis; IQR: çeyrekler arası aralık; NT-proBNP: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid.

Şekil 2. Mutlak Zorlu Vital Kapasitenin Zaman İçindeki Değişimi



52. haftada FVC kaybı treprostinil kolunda daha azdı.

52. hafta medyan değişim

Treprostinil: -49.9 mL

Plasebo: -136.4 mL

Gruplar arası fark: 86.5 mL

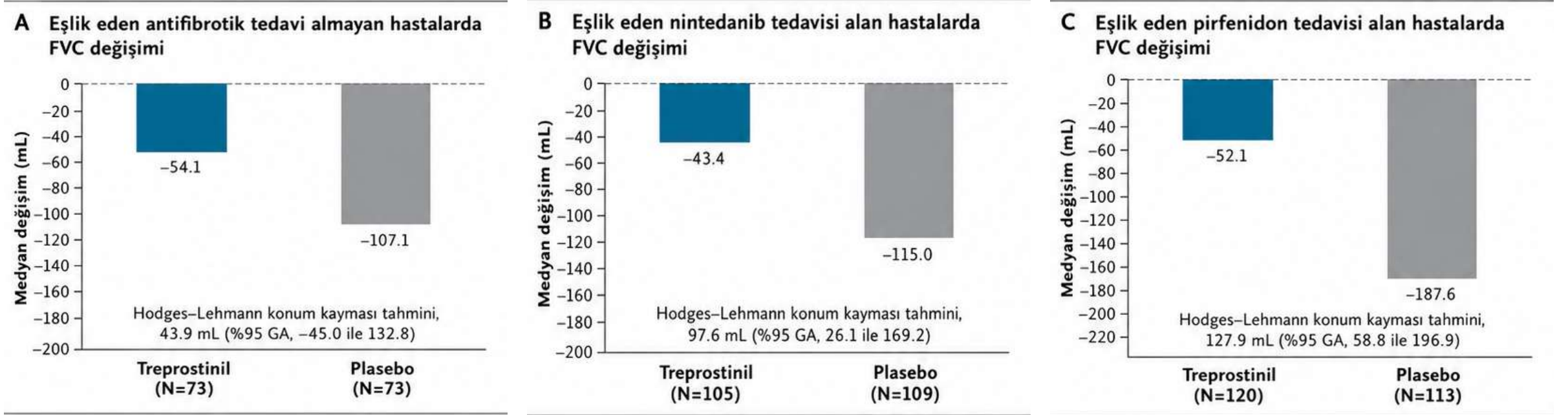
%95 GA: 52.2-139.0 • P<0.001

Ayrışma özellikle 16. haftadan sonra belirginleşmekte ve 52. haftaya kadar korunmaktadır.

Risk altındaki hasta sayısı

Treprostinil	298	271	253	235	232	212	203
Plasebo	295	259	255	251	238	226	212

Şekil 3. Eşlik Eden Tedavi Kullanımına Göre 52 Haftalık Dönemde Mutlak FVC Değişimi



Tablo 2. Birincil ve İkincil Sonlanım Noktaları (1/2)

Sonlanım noktası	Treprostinin (N=298)	Plasebo (N=295)	Hodges–Lehmann tahmini (%95 GA)*	Hazard oranı (%95 GA)†
Birincil sonlanım noktası				
Mutlak FVC’de başlangıçtan 52. haftaya medyan tahmini değişim (%95 GA) — mL‡	–49.9 (–79.2 ile –19.5)	–136.4 (–172.5 ile –104.0)	95.6 (52.2 ile 139.0)§	
İkincil sonlanım noktaları				
Klinik kötüleşme (%)¶				
Herhangi bir klinik kötüleşme olayı	81 (27.2)	115 (39.0)		0.71 (0.53 ile 0.95)¶¶
Ölümün ilk klinik kötüleşme olduğu hasta sayısı	4 (1.3)	3 (1.0)		
Solunumsal nedene bağlı hastaneye yatış	30 (10.1)	38 (12.9)		
Beklenen FVC yüzdesinde ≥%10 göreceli azalma	47 (15.8)	74 (25.1)		
İPF alevlenmesi (%)	9 (3.0)	17 (5.8)		0.54 (0.24 ile 1.22)
52. haftaya kadar gerçekleşen tüm ölüm sayısı (%)	19 (6.4)	24 (8.1)		0.77 (0.42 ile 1.41)

* Hodges–Lehmann değerleri gruplar arası farkların konum kayması tahminleridir.

† Hazard oranları ve %95 GA’lar Cox orantısız hazard modeliyle hesaplanmıştır. ‡ Eksik değerler için ölümden alt 2.5. persentil, diğer nedenlerde çoklu imputasyon kullanılmıştır.

§ P<0.001. ¶¶ Klinik kötüleşme olaya kadar geçen süre analiziyle değerlendirilmiştir; bildirilen sayılar ilk klinik kötüleşme olayını gösterir. ¶ P=0.02.

Tablo 2. Birincil ve İkincil Sonlanım Noktaları (2/2)

Sonlanım noktası	Treprostinil (N=298)	Plasebo (N=295)	Hodges–Lehmann tahmini (%95 GA)*	Hazard oranı (%95 GA)†
İkincil sonlanım noktaları (devamı)				
Beklenen FVC yüzdesinde başlangıçtan 52. haftaya medyan tahmini değişim (%95 GA) — yüzde puanı	–1.4 (–2.2 ile –0.5)	–3.8 (–4.8 ile –3.1)	2.7 (1.5 ile 4.0)	
K-BILD toplam skorunda başlangıçtan 52. haftaya medyan tahmini değişim (%95 GA)‡**	–1.0 (–1.9 ile 0.0)	–2.6 (–3.7 ile –0.8)	2.3 (0.5 ile 4.1)	
Beklenen DLCO yüzdesinde başlangıçtan 52. haftaya medyan tahmini değişim (%95 GA) — yüzde puanı‡	–2.8 (–4.1 ile –2.0)	–4.1 (–5.5 ile –3.2)	1.9 (0.1 ile 3.8)	

* Hodges–Lehmann değerleri gruplar arası farkların konum kayması tahminleridir; klinik kötüleşme sonrası ikincil sonlanımların GA'ları çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiştir.

‡ Eksik değerler için ölümden alt 2.5. persentil, diğer nedenlerde çoklu imputasyon kullanılmıştır.

** K-BILD skoru 0–100 arasındadır; yüksek skor daha iyi sağlık durumunu gösterir. Kötüleşme için tahmini minimal klinik önemli fark 2.7'dir.

Tablo 3. Advers Olaylar (1/2)

Olay	Treprostiniil (N=298)	Plasebo (N=295)	Fark (%95 GA)†
Advers olaylar			
Olay sayısı	1558	1302	
En az 1 olay olan hasta sayısı (%)	273 (91.6)	264 (89.5)	BD
Ciddi advers olaylar			
Olay sayısı	115	96	
En az 1 olay olan hasta sayısı (%)	75 (25.2)	68 (23.1)	BD
Treprostiniil veya plasebonun kesilmesine yol açan advers olaylar			
Olay sayısı	90	41	
Kesilmeye yol açan advers olayı olan (%)	50 (16.8)	37 (12.5)	BD
Ölümle sonuçlanan advers olaylar (%)	10 (3.4)	22 (7.5)	BD

* Veriler yalnızca tedavi sırasında ortaya çıkan advers olayları içerir: başlangıç tarihi ilk dozdan sonra ve son dozdan en fazla 30 gün sonra olan olaylar.

† Fark değerleri advers olay insidansındaki gruplar arası farkı yüzde puanı olarak gösterir; %95 GA Wald yöntemiyle hesaplanmıştır.

BD: belirlenmedi.

Tablo 3. En Sık Advers Olaylar (2/2)

En sık advers olay hasta sayısı (%)	Treprostinil	Plasebo	Fark (%95 GA)†
Öksürük	144 (48.3)	71 (24.1)	24.3 (16.8 ile 31.7)
Baş ağrısı	59 (19.8)	35 (11.9)	7.9 (2.1 ile 13.8)
Diyare	41 (13.8)	50 (16.9)	-3.2 (-9.0 ile 2.6)
Dispne	36 (12.1)	31 (10.5)	1.6 (-3.5 ile 6.7)
Bronşit	30 (10.1)	30 (10.2)	-0.1 (-5.0 ile 4.8)
Baş dönmesi	29 (9.7)	19 (6.4)	3.3 (-1.1 ile 7.7)
İPF'de kötüleşme	28 (9.4)	37 (12.5)	-3.2 (-8.2 ile 1.9)
Nazofarenjit	25 (8.4)	30 (10.2)	-1.8 (-6.5 ile 2.9)
Covid-19	25 (8.4)	22 (7.5)	0.9 (-3.4 ile 5.3)
Bulantı	24 (8.1)	26 (8.8)	-0.8 (-5.2 ile 3.7)

* Tedavi sırasında ortaya çıkan ve iki gruptan herhangi birinde hastaların en az %5'inde görülen advers olaylar listelenmiştir.
† Fark değerleri yüzde puanı olarak verilmiştir; %95 GA Wald yöntemiyle hesaplanmıştır. Covid-19: coronavirus disease 2019.

En sık advers olay hasta sayısı (%)	Treprostinil	Plasebo	Fark (%95 GA)†
Yorgunluk	23 (7.7)	20 (6.8)	0.9 (-3.2 ile 5.1)
Boğaz irritasyonu	21 (7.0)	7 (2.4)	4.7 (1.3 ile 8.1)
Pnömoni	21 (7.0)	20 (6.8)	0.3 (-3.8 ile 4.4)
Prodüktif öksürük	21 (7.0)	8 (2.7)	4.3 (0.9 ile 7.8)
Kusma	20 (6.7)	16 (5.4)	1.3 (-2.6 ile 5.1)
Solunum yolu enfeksiyonu	18 (6.0)	13 (4.4)	1.6 (-1.9 ile 5.2)
Kilo kaybı	18 (6.0)	13 (4.4)	1.6 (-1.9 ile 5.2)
Güçsüzlük	18 (6.0)	14 (4.7)	1.3 (-2.3 ile 4.9)
İnfluenza	16 (5.4)	17 (5.8)	-0.4 (-4.1 ile 3.3)

Tartışma

**52 haftada FVC kaybı
daha azdı**

1

Alt gruplarda tutarlı görünüm
Coğrafi bölge, etnik grup, yaş, cinsiyet ve arka
plan antifibrotik tedavi kullanımına göre benzer
yönlü sonuçlar

**İlk klinik kötüleşmeye kadar
süre daha uzundu**

2

Belirgin fark gösterilmeyen alanlar
Akut alevlenmeye kadar geçen süre ve mortalite

**Akut alevlenme anlamlı olmadığı için hiyerarşik sıradaki sonraki ikincil sonuçlarımlar için
istatistiksel çıkarım yapılmadı.**

Tartışma

INCREASE gözlemi

PH-ILD popülasyonunda 16 haftalık çift kör dönem ve açık etiketli uzatmada FVC açısından yararlı sinyal

Prostanoid yollar

EP2, DP1 ve PPAR aktivasyonu üzerinden antifibrotik özelliklere işaret eden prelinik veriler

TETON yaklaşımı

İPF'de inhale treprostinilin olası antifibrotik etkisini pulmoner hipertansiyon varlığına bağlı kalmadan test eden faz 3 program

Çalışmaya giriş için sağ kalp kateterizasyonu veya ekokardiyografi zorunlu değildi.

Sonuçlar yalnızca pulmoner hipertansiyonu doğrulanmış İPF hastalarına indirgenmemeli.

Tartışma

Klinik anlam

İnhale antifibrotik yaklaşım: alveoler arayüzde daha fazla ilaç birikimi potansiyeli

Önceki inhale ajanlardan ayrılan yön: İPF'de FVC değişimi üzerinden olumlu etki sinyali

Güvenlilik: en sık advers olay öksürük

Kısıtlılıklar

Tedaviyi bırakma oranı: 52 haftalık dönemde yüksekti

Alt grup analizleri: belirli alt gruplarda etkililiği gösterecek güçte değildi

Uzun dönem mortalite: çalışma süresi nedeniyle değerlendirilemedi

Veriler FVC kaybı ve klinik kötüleşme açısından treprostini destekliyor; tedaviyi sürdürme, alt grup etkinliği ve uzun dönem sonuçlar için ek veri gerekiyor.



Teşekkürler...

