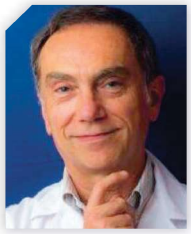
Vol. 18
n. 1
2022

Evaluation of the effect of a topical cream containing piperine in inducing repigmentation combined with narrow band UVB phototherapy in patients with vitiligo



ANDREA PARO VIDOLIN

Valutazione dell'efficacia pigmentogena di un prodotto topico a base di piperina in pazienti affetti da vitiligine in associazione con la fototerapia UVB a banda stretta (NB UVB)



GIOVANNI LEONE

• Andrea Paro Vidolin[1] • Giovanni Leone[1]

SUMMARY

Vitiligo is the most common acquired hypopigmentary disease in the community. Piperine as an herbal extract derived from black pepper has strong impact on the melanocyte proliferation and shows minore side effects as compared to synthetic drugs such as corticosteroids. For the first time, this study was aimed at evaluating the effect of topical piperine combined with narrowband ultraviolet B (NB-UVB) in vitiligo treatment. Based on these premises, the aim of this prospective study, was to compare the effectiveness of narrow-band ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy alone and in combination with topical piperine in the treatment of vitiligo. In total, 50 subjects with generalized vitiligo and symmetrical lesions were enrolled in the study. Subjects were instructed to apply the piperine formulation daily to the lesion on the side selected to receive combination therapy. All subjects received NB-UVB phototherapy on a twice-weekly schedule.

Results. *Addition of topical piperine to NB-UVB treatment improved the extent of repigmentation and increased the response rate in patients with vitiligo compared with NB-UVB treatment alone.*

Conclusion. *Application of piperine in combination with twice-weekly NB- UVB phototherapy is an effective alternative treatment for patients with generalized vitiligo.*

KEYWORDS
herbal, pigmentation, piperine, topical treatment, UVB, vitiligo

1 Dermatological Phototherapy, Rome; Center forPhotodermatology and VitiligoCare, Israelite Hospital, Rome

INTRODUCTION

Vitiligo is an acquired disorder of pigmentation characterized by well-circumscribed, uniformly colored, milky white acromic macules. The patch of vitiligo is delimited by contours often irregular, but well evident, sometimes with a hyperpigmented marginal reinforcement; the surface is normal (neither atrophy nor hyperkeratosis) except for pigmentary alterations that can also affect the hair. The two sexes are equally affected with an incidence equal to 0.5-2% of the world population.

Vitiligo can start at any age, but in 50% of cases it occurs between the ages of 10 and 30.

It is an unpredictable disease; it can remain silent for years or have sudden progressions. The intervention of psycho-affective or physical traumas is sometimes invoked by the patients. The sun and ultraviolet rays play no triggering role; instead, they reveal it by accentuating the contrast between the affected skin that does not pigment, and the undamaged skin that pigments.

Depending on the mode of distribution and the extent of the lesions, two forms are classically distinguished: the generalized and the localized.

The first is the most frequent form and affects multiple skin districts symmetrically and bilaterally. Localized vitiligo affects a single body region. Acromic macules can follow a focal distribution, if the site of appearance is random, or segmental, when arranged in the typical areas of one or more dermatomers. The segmented form has some distinctive features compared to other clinical forms: earlier age of appearance, rapid extension of lesions to the entire affected dermatomer followed by quiescence phase of the pathology, poor response to therapy.

Phototherapy has always been one of the most effective therapeutic approaches in vitiligo, a pathology in which therapeutic attempts often take place on an empirical basis. The effectiveness of phototherapy is based on the possibility of stimulating the appearance of a repigmentation in the areas affected by vitiligo, promoting the repopulation of these areas by melanocytes coming from the healthy perilesional skin and from the "reservoir" consisting of the hair follicles.

The stimulus is represented by a particular type of ultraviolet rays denominated narrowband UVB (UVB-NB) through booths for a total body irradiation or the so-called targeted phototherapy, that is the possibility of selectively irradiating the individual patches sparing the surrounding healthy skin.

INTRODUZIONE

La vitiligine è un disordine acquisito della pigmentazione caratterizzato da macule acromiche ben circoscritte, di colore uniforme, bianco latteo. La chiazza di vitiligine è delimitata da contorni spesso irregolari, ma ben evidenti, a volte con un rinforzo marginale iperpigmentato; la superficie è normale (né atrofia, né ipercheratosi) se si eccettuano le alterazioni pigmentarie che possono interessare anche i peli. I due sessi sono ugualmente colpiti con un'incidenza pari a 0,5-2% della popolazione mondiale.

La vitiligine può iniziare a qualsiasi età, ma nel 50% dei casi insorge tra i 10 e i 30 anni.

È una malattia imprevedibile; può restare silente per anni o avere progressioni repentine. L'intervento di traumi psico-affettivi o fisici è talvolta addotto dai malati. Il sole e i raggi ultravioletti non rivestono alcun ruolo scatenante; essi invece la rivelano accentuando il contrasto tra cute colpita che non si pigmenta, e quella indenne che si pigmenta.

In base alla modalità di distribuzione e all'estensione delle lesioni vengono classicamente distinte due forme: la generalizzata e la localizzata.

La prima è la forma più frequente e colpisce più distretti cutanei simmetricamente e bilateralmente. La vitiligine localizzata colpisce una singola regione corporea.

Le macule acromiche possono seguire una distribuzione focale, se la sede di comparsa è casuale, o segmentaria, quando si dispongono nelle aree tipiche di uno o più dermatomeri. La forma segmentarla presenta alcune caratteristiche distintive rispetto alle altre forme cliniche: età di comparsa più precoce, estensione rapida delle lesioni all'intero dermatomero interessato seguita da fase di quiescenza della patologia, scarsa risposta alla terapia.

La fototerapia ha sempre rappresentato uno degli approcci terapeutici più efficaci nella vitiligine, patologia nella quale i tentativi terapeutici spesso avvengono su base empirica. L'efficacia della fototerapia si basa sulla possibilità di stimolare la comparsa di una ripigmentazione nelle aree affette da vitiligine, promuovendo la ripopolazione di dette aree da parte dei melanociti provenienti dalla cute sana perilesionale e dal "reservoir" costituito dai follicoli piliferi. Lo stimolo è rappresentato da un tipo particolare di raggi ultravioletti denominati UVB a banda stretta (UVBNB) attraverso cabine per un irradiazione total body o la cosiddetta fototerapia mirata, cioè la possibilità di irradiare in maniera selettiva le singole chiazze risparmiando la cute sana circostante.

Since it is well known that phototherapy has side effects especially in the long term such as photoaging and photocarcinogenesis, studies on possible associations with other systemic or topical therapies that improve its effectiveness and reduce their risks, especially long-term ones, are of particular interest.

In fact, given that the incidence of long-term side effects depends on the number of sessions carried out, that is, on the cumulative dose of UV delivered, it may be particularly useful to associate treatments that allow to shorten the duration of the phototherapy cycle and to obtain repigmentation more quickly.

In particular, the long-term carcinogenic effect of UV rays is counteracted by decreasing the cumulative dose. There have already been studies published in the past, which have evaluated different associations with phototherapy that have confirmed the possibility of reducing the duration of phototherapy and obtaining better results in a shorter time. Systemic associations with antioxidants, associations with topicals such as costicosteroids, vitamin D analogues, and other pigmentation-stimulating substances have been evaluated.

In our previous study on the association between the vitamin D analogue tacacytol, our team had already shown that the best design for this type of study was the comparative study of two hemilates of the body, one treated with the active and the other only with phototherapy.

Given the growing interest that there has recently been regarding the use of piperine, an active ingredient extracted from Piper nigrum (black pepper), for topical use as a pigmentation stimulant in vitiligo, in this case together with sun exposure and artificial UV rays, both in laboratory animals and in humans, we considered it interesting to verify if there was a similar effect also in association with UVB phototherapy. The aim of the study was to verify the synergistic effect of the topical application of a piperine-based preparation in improving the effectiveness of phototherapy treatment, in particular by accelerating the appearance of pigmentation. In this way it is possible to achieve a reduction in the long-term risks of phototherapy and an improvement in the patient's "compliance".

Study design: it was a controlled hemilate versus hemilate study in which the patient represented the control of himself, obviously with the criterion of inclusion the symmetricity of vitiligo. The study involved only the treatment with phototherapy on the entire body surface for the first six weeks, with the introduction of topical treatment with the active only starting from the seventh week on one of the two hemilates.

Poiché è risaputo che la fototerapia presenta effetti collaterali soprattutto a lungo termine quali fotoinvecchiamento e la fotocarcinogenesi sono di particolare interesse gli studi sulle possibili associazioni con altre terapie sistemiche o topiche che ne migliorano l'efficacia e ne riducono i rischi, soprattutto quelli a lungo termine.

Infatti, dato che l'incidenza di effetti collaterali a lungo termine dipende dal numero di sedute effettuate e cioè dalla dose cumulativa di UV erogata, può risultare particolarmente utile associare dei trattamenti che permettono di accorciare la durata del ciclo di fototerapia e di ottenere la ripigmentazione più rapidamente.

In particolare l'effetto carcinogenetico dei raggi UV a lungo termine viene contrastato diminuendo la dose cumulativa. Vi sono stati già degli studi pubblicati in passato, che hanno valutato diverse associazioni con la fototerapia che hanno confermato la possibilità di ridurre la durata della fototerapia e di ottenere risultati migliori in più breve tempo. Sono state valutate associazioni sistemiche con antiossidanti, associazioni con topici come costicosteroidi, analoghi della vitamina D, ed altre sostanze ad azione stimolante sulla pigmentazione.

In un nostro precedente studio sull'associazione tra l'analogo della vitamina D tacacitolo, la ns. équipe aveva già dimostrato che il design migliore per questo tipo di studio era lo studio comparato di due emilati del corpo, uno trattato con l'attivo e l'altro solo con la fototerapia.

Visto il crescente interesse che vi è stato di recente riguardo all'uso della piperina, un principio attivo estratto dal Piper nigrum (pepe nero), per uso topico come stimolante della pigmentazione nella vitiligine, nella fattispecie insiee all'esposizione solare e ai raggi UV artificiali, sia nell'animale da laboratorio che nell'uomo, abbiamo ritenuto interessante verificare se vi fosse un effetto simile anche in associazione alla fototerapia UVB. Lo scopo dello studio è stato quello di verificare l'effetto sinergico dell'applicazione topica di un preparato a base di piperina nel migliorare l'efficacia del trattamento fototerapico, in particolare accelerando la comparsa della pigmentazione. In questo modo si può ottenere una riduzione dei rischi a lungo termine della fototerapia e un miglioramento della "compliance" del paziente.

Disegno dello studio: si è trattato di uno studio controllato emilato contro emilato in cui il paziente rappresentava il controllo di sé stesso, ovviamente con criterio di inclusione la simmetricità della vitiligine. Lo studio prevedeva il solo trattamento con la fototerapia su tutta la superficie corporea per le prime sei settimane, con introduzione del trattamento topico con l'attivo solo a

The study was performed with the "investigator blinded" method, i.e. with the evaluation of the results by a healthcare professional who did not know the application side of the topical.

Materials and methods

We have enrolled 50 patients suffering from diffuse vitiligo vulgaris (>20% of the body surface area), of recent onset (for less than 5 years) for which there is indication for narrowband UVB phototherapy "total body" with phototype between II and IV **(Table 1)**.

Topical active tested: Pigmerise® Liposomal Cream (*).

It contains a unique phytocomplex from Piper nigrum in a liposomal formulation based on vegetable liposomes from safflower oil, rich in polyunsaturated fatty acids to promote the penetration and repigmenting action of the phytocomplex.

Patients were treated on one hemilate only with narrowband UVB phototherapy and on the other hemilate they applied twice a day the product Pigmerise® cream starting from the seventh week.

Narrowband UVB phototherapy was performed with a Waldmann UV 1000 "total body" cabin, equipped with TL01 tubes. The phototherapy protocol provides for an initial dose based on the phototype and increases of 20% of the UV dose at each session if tolerated, however until a slight erythema on the vitiligo patches is obtained.

Inclusion criteria

- Symmetrical vitiligo with involvement of > 10% of the body surface area with indication for phototherapy treatment NB UVB
- Adult population
- Duration of the disease < to 5 years

Exclusion criteria

- Contraindicated phototherapy: phototype I, history of skin neoplasms, history of hypersensensitivity to UV (lucitis, solar urticaria)
- Recently practiced phototherapy: in the last year
- Subjects taking photo-sensitizing drugs
- Subjects who have taken antioxidants in the last six months
- Children under the age of 18 and >65 years
- Patients who are frequently exposed to the sun during the study period: patients will still be asked to avoid sun exposure during the study.

partire dalla settima settimana su uno dei due emilati.

Lo studio è stato eseguito con la metodica "investigator blinded" ovvero con la valutazione dei risultati da parte di un operatore sanitario che non conosceva il lato di applicazione del topico.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato 50 pazienti affetti da vitiligine volgare diffusa (>20% della superficie corporea), di recente insorgenza (da meno di 5 anni) per cui vi sia indicazione alla fototerapia UVB a banda stretta "total body"con fototipo compreso tra II e IV **(Tabella 1)**.

Topico attivo testato: Pigmerise® Liposomal Cream (*).

Contiene un fitocomplesso unico da Piper nigrum in un formulazione liposomiale a base di liposomi vegetali da olio di cartamo, ricca di acidi grassi polinsaturi per favorire la penetrazione e l'azione ripigmentante del fitocomplesso.

I pazienti sono stati trattati su un emilato solo con la fototerapia UVB a banda stretta e su l'altro emilato hanno applicato due volte al giorno il prodotto Pigmerise® crema a partire dalla settima settimana.

La fototerapia UVB a banda stretta è stata eseguita con una cabina "total body" Waldmann UV 1000, equipaggiata con tubi TL01. Il protocollo fototerapico prevede una dose iniziale basata sul fototipo ed incrementi del 20% della dose UV ad ogni seduta se tollerati, comunque fino all'ottenimento di un leggero eritema sulle chiazze di vitiligine.

Criteri di inclusione

- Vitiligine simmetrica con interessamento di > 10% della superficie corporea con indicazione al trattamento fototerapico NB UVB
- Popolazione adulta
- Durata della malattia < a 5 anni

Criteri di esclusione

- Fototerapia controindicata: fototipo I, precedenti di neoplasie cutanee, storia di ipersensensibilità agli UV (luciti, orticaria solare)
- Fototerapia praticata di recente: nell'ultimo anno
- Soggetti che assumono farmaci foto sensibilizzanti
- Soggetti che hanno assunto antiossidanti negli ultimi sei mesi
- Minori di anni 18 e di età >65 anni
- Pazienti che si espongono frequentemente al sole durante il periodo previsto per lo studio: ai pazienti verrà comunque chiesto di evitare l'esposizione al sole durante lo studio.

Table 1.
Characteristics of volunteers included

Tabella 1.
Caratteristiche dei volontari inclusi

	Initials	Phototype	Age	Sex	Sickness duration years
1	A.P.	III	51	F	3
2	F.R.	IV	44	F	1
3	The.C.	III	31	M	2
4	C.I.	III	23	F	1
5	F.L.	III	46	M	4
6	M.M. I	V	58	M	2
7	F.A. I	II	31	F	1
8	M.S.	III	29	M	3
9	R.G.	III	54	F	2
10	A.F.	IV	63	F	4
11	P.P.	III	57	M	2
12	E.G.	IV	19	F	2
13	A.C.	III	47	M	4
14	G.T.	IV	55	M	1
15	L.S.	II	64	F	2
16	M.P.	IV	23	M	3
17	A.M.	III	36	M	3
18	L.R.	IV	56	F	1
19	M.A.	III	47	F	3
20	M.B.	III	44	F	4
21	A.B.	II	23	M	1
22	G.P.	II	58	F	2
23	F.I.	III	18	M	3
24	M.C.	II	62	M	3
25	The.M.	III	34	F	2
26	S.S.	IV	55	F	4
27	P.T.	III	22	M	1
28	M.F.	II	29	F	3
29	The.C.	III	57	M	3
30	V.R.	IV	44	M	2
31	S.N.	IV	32	F	4
32	A.C.	IV	26	F	1
33	S.S.	II	39	F	1
34	T.S.	IV	43	M	3
35	V.G.	III	38	F	4
36	R.C.	III	24	M	2
37	It.B.	III	54	M	3
38	U.S.	III	46	F	1
39	C.S.	IV	28	F	3
40	P.F.	III	26	M	4
41	I.P.	III	47	M	2
42	E.R.	III	58	F	4
43	A.C.	IV	60	F	1
44	L.T.	IV	37	F	2
45	G.C.	III	44	M	3
46	M.D.	II	25	F	3
47	G.T.	IV	9	M	4
48	I.B.	III	34	M	1
49	B.R.	III	48	F	3
50	C.R.	III	59	F	2

Results

To evaluate the effectiveness of the treatments, we evaluated the following parameters:

1) percentage of repigmentation (first at time 0, after six weeks T1, and at the end of the three months of T2 treatment);

2) time necessary for the appearance of the first signs of repigmentation;

3) weekly evaluation of the percentage increase in pigmentation on the treated areas.
This last parameter was the most important as we regularly monitored the increase in pigmentation by detecting the effect of accelerating the effectiveness of phototherapy combined with the application of the product studied.

The evaluation, based on a score attributed based on the percentage of pigmentation **(Table 3)** was performed by a doctor other than the one who assigned the treatment (hemilate phototherapy/hemilate phototherapy + cream), or blinded.

Any side effects have been carefully evaluated: erythema, dry skin, any sunburn.

Side effects and adverse reactions

No noteworthy side effects and adverse reactions were detected. Only during the first week of application of the product, some patients (No. 7) reported mild itching and burning sensation immediately after application.

These subjective symptoms were short-lived, disappearing as early as about 15 minutes after the cream was applied.

Risultati

Per valutare l'efficacia dei trattamenti, abbiamo valutato i seguenti parametri:

1) percentuale di ripigmentazione (prima al tempo 0, dopo sei settimane T1, e alla fine dei tre mesi di trattamento T2);

2) tempo necessario per la comparsa dei primi segni di ripigmentazione;

3) valutazione settimanale dell'incremento percentuale della pigmentazione sulle zone trattate.
Quest'ultimo parametro è stato il più importante in quanto abbiamo monitorato regolarmente l'incremento di pigmentazione rilevando l'effetto di accelerazione dell'efficacia della fototerapia combinata con l'applicazione del prodotto studiato.

La valutazione, basata su uno score attribuito in base alla percentuale di pigmentazione **(Tabella 3)** è stata eseguita da un medico diverso da quello che assegnava il trattamento (emilato fototerapia/emilato fototerapia + crema), ovvero in cieco.

Sono stati valutati accuratamente eventuali effetti collaterali: eritema, secchezza della cute, eventuali scottature.

Effetti collaterali e reazioni avverse

Non sono stati rilevati effetti collaterali degni di nota e reazioni avverse. Solo durante la prima settimana di applicazione del prodotto, alcuni pazienti (n. 7) hanno riferito lieve sensazione di prurito e bruciore subito dopo l'applicazione. Questi sintomi soggettivi erano di breve durata, scomparendo già dopo 15 minuti circa dall'applicazione della crema.

0-25%	5%-50%	50%-75%	>75%
I	II	III	IV

Table 2.
Score based on repigmentation percentage

Tabella 2.
Score basato sulla percentuale di ripigmentazione

Table 3.
Percentage of repigmentation

	Initials	Phototype	T0	T1	T2NT*	T2NT**
1	A.P.	III	0	I	II	III
2	F.R.	IV	0	II	III	IV
3	The.C.	III	0	II	III	IV
4	C.I.	III	0	I	II	III
5	F.L.	III	0	I	II	IV
6	M.M.	IV	0	I	III	IV
7	F.A.	III	0	II	III	IV
8	M.S.	III	0	I	II	IV
9	R.G.	III	0	I	II	III
10	A.F.	IV	0	II	III	IV
11	P.P.	III	0	II	III	IV
12	E.G..	IV	0	II	II	IV
13	A.C.	III	0	I	II	III
14	G.T.	IV	0	II	III	IV
15	L.S.	II	0	0	I	II
16	M.P.	IV	0	II	II	IV
17	A.M.	III	0	I	II	IV
18	L.R.	IV	0	II	III	IV
19	M.A.	III	0	II	II	IV
20	M.B.	III	0	I	II	III
21	A.B.	II	0	I	II	III
22	G.P.	II	0	II	III	IV
23	F.I.	III	0	II	III	IV
24	M.C.	II	0	II	II	III
25	The.M.	III	0	I	II	III
26	S.S.	IV	0	II	III	IV
27	P.T.	III	0	I	II	IV
28	M.F.	II	0	II	II	III
29	The .C.	III	0	II	III	IV
30	V.R.	IV	0	I	II	IV
31	S.N.	IV	0	I	I	III
32	A.C.	IV	0	II	II	III
33	S.S.	II	0	II	III	IV
34	T.S.	IV	0	I	II	III
35	V.G.	III	0	I	II	IV
36	R.C.	III	0	II	III	IV
37	It.B.	III	0	II	II	IV
38	U.S.	III	0	II	III	IV
39	C.S.	IV	0	I	II	III
40	P.F.	III	0	II	III	IV
41	I.P.	III	0	II	III	IV
42	E.R.	III	0	II	II	IV
43	A.C.	IV	0	I	II	III
44	L.T.	IV	0	II	II	III
45	G.C.	III	0	I	II	IV
46	M.D.	II	0	II	III	IV
47	G.T.	IV	0	I	II	III
48	I.B.	III	0	II	III	IV
49	B.R.	III	0	II	II	IV
50	C.R.	III	0	II	III	IV

** hemilate treated only with phototherapy (right hemilate)*
*** hemilate treated with phototherapy in combination with Pigmerise® (left hemilate*

Tabella 3.
Percentuale di ripigmentazione

** emilato trattato solo con la fototerapia (emilato dx)*
*** emilato trattato con la fototerapia in combinazione con il Pigmerise® (emilato sx)*

Table 4.
Weekly increase in pigmentation percentage

Tabella 4.
Incremento settimanale percentuale di pigmentazione

		%Reping 1 week		%Reping 2 week		%Reping 3 week		%Reping 4 week		%Reping 5 week		%Reping 6 week		%Reping 7 week		%Reping 8 week		%Reping 9 week		%Reping 10 week		%Reping 11 week		%Reping 12 week	
	T0	NT	T	NT	T	NT	T	NT	T	NT	T	T1 NT	T1 T	NT	T	NT	T	NT	T	NT	T	NT	T	T2 NT	T2 T
1	0	0	0	0	0	I	I	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	III	I	III	**II**	**III**
2	0	0	0	0	0	I	I	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	IV	II	IV	III	IV	**III**	**IV**
3	0	0	0	0	0	I	I	I	I	II	I	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	IV	**III**	**IV**
4	0	0	0	0	0	0	0	0	I	0	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	II	I	II	**II**	**III**
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**I**	**I**	I	I	I	II	I	III	II	III	II	III	II	IV
6	0	0	0	0	0	I	I	I	I	I	I	**I**	**I**	I	II	I	II	II	III	II	III	III	IV	**III**	**IV**
7	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	III	III	III	IV	**III**	**IV**
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	III	I	III	**II**	**IV**
9	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	III	II	III	**II**	**III**
10	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	IV	III	IV	**III**	**IV**
11	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	III	**III**	**IV**
12	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	IV	II	IV	**II**	**IV**
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	II	II	III	**II**	**III**
14	0	0	0	0	0	I	I	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	III	II	IV	III	IV	III	IV	**III**	**IV**
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**	**0**	0	0	I	I	I	I	I	I	I	II	**I**	**II**
16	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	III	II	III	II	IV	II	IV	**II**	**IV**
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**I**	**I**	I	I	I	II	II	III	II	IV	II	IV	**II**	**IV**
18	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**II**	**II**	II	II	III	III	III	IV	III	IV	III	IV	**III**	**IV**
19	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	III	**II**	**IV**
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	**I**	**I**	I	I	I	II	I	II	I	III	I	III	**II**	**III**
21	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	II	II	II	III	II	III	**II**	**III**
22	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	III	II	III	III	III	III	IV	**III**	**IV**
23	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	II	III	III	III	**III**	**IV**
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	III	**II**	**III**
25	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	II	I	II	II	III	II	III	**II**	**III**
26	0	0	0	0	0	I	I	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	III	II	III	III	III	III	IV	**III**	**IV**
27	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	II	I	III	II	III	II	IV	**II**	**IV**
27	0	0	0	0	0	I	I	I	II	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	II	III	II	III	**II**	**III**
28	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	III	III	III	IV	**III**	**IV**
30	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	I	II	III	II	III	**II**	**IV**
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**I**	**I**	I	I	II	I	II	I	III	I	I	III	**I**	**III**
32	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	III	**II**	**III**
33	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	I	III	II	III	III	IV	III	IV	**III**	**IV**
34	0	0	0	0	0	I	I	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	III	II	III	**II**	**III**
35	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	II	III	II	III	II	IV	**II**	**IV**
36	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	III	III	III	III	**III**	**IV**
37	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	II	III	II	IV	**II**	**IV**
38	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**II**	**II**	II	II	II	III	II	III	III	IV	III	IV	**III**	**IV**
39	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	II	I	III	**II**	**III**
40	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	II	III	II	III	**III**	**IV**
41	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	III	II	III	II	IV	II	IV	**III**	**IV**
42	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	IV	**II**	**IV**
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	III	I	III	**II**	**III**
44	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	II	II	III	II	III	**II**	**III**
45	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	III	I	III	II	III	II	IV	**II**	**IV**
46	0	0	0	0	0	0	0	I	I	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	IV	**III**	**IV**
47	0	0	0	0	0	0	0	I	I	I	I	**I**	**I**	I	I	I	I	I	II	I	II	I	III	**II**	**III**
48	0	0	0	0	0	0	0	I	II	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	III	IV	**III**	**IV**
49	0	0	0	0	0	I	I	II	II	II	II	**II**	**II**	II	II	II	II	II	III	II	III	II	III	**II**	**IV**
50	0	0	0	0	0	0	0	II	II	II	II	**II**	**II**	II	II	II	III	II	III	II	IV	II	IV	**III**	**IV**

Conclusions

The results indicate that a significant increase in pigmentation was achieved on the areas treated with Pigmerise ® cream in combination with narrowband UVB phototherapy compared to those treated with phototherapy alone.

It was noted that the increase in pigmentation was proportionally higher in subjects with phototype III than in subjects with phototype IV, indicating that the product provides better results on skin not yet fully pigmented, compared to the already very pigmented one.

Very important is the finding that, immediately after the start of the application of the product, starting from the seventh week, there is an acceleration of pigmentation compared to the side treated only with phototherapy, and this is clearly evident from the table that shows the weekly trend of the scores relating to the percentage of repigmentation.

This study showed that the use of the product Pigmerise ®, in combination with narrowband UVB phototherapy, in patients suffering from vitiligo is able to induce an intensification of pigmentation after stimulation with ultraviolet radiation, and, consequently, considerably shorten the duration of phototherapy treatment, with savings in terms of cumulative dose received.

Therefore, the combination of Pigmerise® cream during phototherapy, is not only useful for the purposes of the result obtained in terms of repigmentation, but is to be recommended to reduce the duration of phototherapy cycles increasing safety for the patient. The topical treatment evaluated here is free of side effects and is well accepted by the patient.

Conclusioni

I risultati indicano che si è ottenuto un incremento significativo della pigmentazione sulle zone trattate con Pigmerise® crema in associazione con la fototerapia UVB a banda stretta rispetto a quelle trattate con la sola fototerapia.

Si è notato che l'aumento della pigmentazione era in proporzione più alto nei soggetti con fototipo III rispetto ai soggetti con fototipo IV, stante ad indicare che il prodotto fornisce migliori risultati sulla cute non ancora del tutto pigmentata, rispetto a quella già molto pigmentata. Molto importante il rilievo che, subito dopo l'inizio dell'applicazione del prodotto, ad iniziare dalla settima settimana, si nota una accelerazione della pigmentazione rispetto al lato trattato solo con la fototerapia, e questo si evince chiaramente dalla tabella che riporta l'andamento settimanale degli score relativi alla percentuale di ripigmentazione.

Questo studio ha dimostrato che l'uso del prodotto Pigmerise®, in combinazione con la fototerapia UVB a banda stretta, in pazienti affetti da vitiligine è in grado di indurre una intensificazione della pigmentazione dopo stimolo con la radiazione ultravioletta, e, di conseguenza, abbreviare considerevolmente la durata del trattamento fototerapico, con risparmio in termini di dose cumulativa ricevuta. Pertanto l'associazione del Pigmerise® crema in corso di fototerapia, non solo è utile ai fini del risultato ottenuto in termini di ripigmentazione, ma è da raccomandare per ridurre la durata dei cicli di fototerapia aumentando la sicurezza per il paziente. Il trattamento topico qui valutato è privo di effetti collaterali e risulta ben accettato dal paziente.



Fig 1.
NBUVB + Pigmerise day 0 NBUVB day 0



Fig 2.
NBUVB + Pigmerise end of the study NBUVB end of the study

REFERENCES

- *Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2017; 18:733–744.*
- *Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: A review. J Am Acad Dermatol. 2009; 60:470–477.*
- *Whitton ME, Ashcroft DM, González U. Therapeutic interventions for vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2008; 59:713–717. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.023.*
- *Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. Clin Exp Dermatol. 2006 Mar;31(2):200-5.*
- *Mihăilă B, Dinică RM, Tatu AL, Buzia OD. New insights in vitiligo treatments using bioactive compounds from Piper nigrum. Exp Ther Med. 2019 Feb;17(2):1039-1044.*
- *Faas L, Venkatasamy R, Hider RC, Young AR, Soumyanath A. In vivo evaluation of piperine and synthetic analogues as potential treatments for vitiligo using a sparsely pigmented mouse model. Br J Dermatol. 2008; 158:941–950.*
- *Lin Z, Liao Y, Venkatasamy R, Hider RC, Soumyanath A. Amides from Piper nigrum L. with dissimilar effects on melanocyte proliferation in-vitro. J Pharm Pharmacol. 2007; 59:529–536.*
- *Hamrapurkar PD, Jadhav Kavita, Sandip Zine. Quantitative estimation of piperine in Piper nigrum Piper longum using high performance thin layer chromatography. J Appl Pharm Sci. 2011; 1:117–120.*