

18. Gennaio

JUNO: la variante preoccupante del Covid-2024

*La preoccupazione è l'interesse che paghiamo
sui guai prima che essi arrivino.
John Garland Pollard*

Alcune delle recenti notizie sul covid-19 ricordano i primi due anni di pandemia. A causa di una variante chiamata **JN.1** o **Juno** i tassi di infezione sono aumentati in molti paesi, insieme a alcune affermazioni allarmistiche iniziali secondo cui avrebbe potuto causare malattie più gravi.



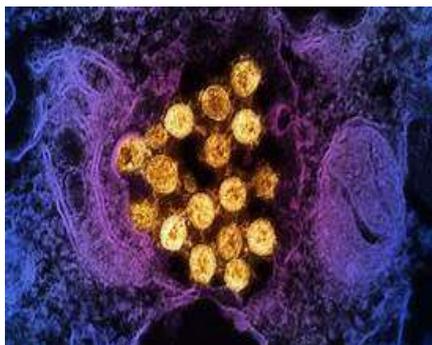
La **variante Juno** del Covid-19 in questi primi giorni del 2024 si sta rivelando più contagiosa delle sue predecessori, ma **sembra** causare malattie meno gravi

Ma in realtà, gli ultimi dati mostrano che nell'attuale ondata, ad esempio in Inghilterra, le persone che vengono infettate hanno sostanzialmente meno probabilità di ammalarsi al punto da aver bisogno di cure ospedaliere, rispetto alle ondate precedenti.



Paul Hunter dell'Università *dell'East Anglia nel Regno Unito*. stima che mediamente coloro che contraggono **Juno** hanno meno di cui preoccuparsi rispetto a qualsiasi altro momento della pandemia.

Juno, l'ennesima versione della variante omicron, è stata rilevata per la prima volta in Lussemburgo in agosto e si è diffusa in numerosi paesi nei mesi successivi. Il *sequenziamento genetico* ha mostrato che era significativamente diverso dalla maggior parte delle versioni precedenti di **omicron** e, a novembre, è diventato evidente che **Juno** stava rapidamente prendendo il sopravvento.



Tali osservazioni hanno portato a temere che **Juno** avrebbe causato una grande ondata di covid-19 durante l'inverno dell'emisfero settentrionale, quando gli ospedali avrebbero dovuto far fronte anche a un numero elevato di persone con altri virus respiratori stagionali, come *l'influenza e il virus respiratorio sinciziale (RSV)* .).

A dicembre è stato affermato che **Juno** stava causando malattie più gravi poiché molte persone non avevano ricevuto un vaccino contro il covid-19 per un po' di tempo.

Nel **Regno Unito** e in molti altri paesi europei, i richiami dell'autunno 2023 sono stati offerti solo alle persone anziane o a coloro che soddisfacevano determinati criteri, come essere vulnerabili dal punto di vista medico. Anche in paesi come gli **Stati Uniti**, dove i vaccini sono disponibili per chiunque abbia più di 6 mesi, la diffusione è stata bassa.

Mentre crescevano le preoccupazioni per **Juno** ci sono state richieste di ripristinare le rituali restrizioni di salute pubblica già adottate per il covid-19.

Alcuni ospedali nel **Regno Unito e negli Stati Uniti**, ad esempio, hanno reintrodotta le mascherine negli spazi pubblici e la settimana scorsa la **Spagna**, dopo **l'Italia**, ha reso obbligatorio l'uso delle mascherine in tutte le strutture sanitarie.

Fortunatamente, finora gli effetti di un'ondata più grande non si sono avverati.

E in Europa, l'attuale ondata, ad oggi, sta causando *sintomatologie malattie meno gravi*, a giudicare dal numero di persone che il coronavirus sta mandando in ospedale rispetto al numero di persone infette.

Ad esempio, secondo un ampio e regolare sondaggio condotto dall'Ufficio, il numero di persone risultate positive al test covid-19 in **Inghilterra** durante l'attuale ondata sembra aver raggiunto il picco tra la metà e la fine di dicembre, attestandosi a circa il **4,5%** della popolazione. per le statistiche nazionali e l'Agenzia per la sicurezza sanitaria del Regno Unito. Si tratta di una proporzione simile a quella osservata durante l'ondata di Covid-19 che ha raggiunto il picco nel dicembre 2022.

Tuttavia, il numero di persone ricoverate negli ospedali in Inghilterra principalmente a causa del covid-19 sembra aver raggiunto il picco quest'inverno a poco più di un terzo della cifra equivalente dell'anno precedente – a circa **1.300 all'inizio di gennaio 2024**, rispetto a circa **3.300 al mese. anno fa**.

Non è chiaro se *l'attenuazione della gravità* sia dovuto al fatto che **Juno** è intrinsecamente più mite rispetto ad altre varianti o se le persone ora hanno semplicemente più immunità al covid-19,

grazie alle infezioni e alle vaccinazioni passate, anche se sono state somministrate qualche tempo fa.

Hunter ritiene che l'immunità stia probabilmente giocando un ruolo importante, ma può darsi che l'ultima variante sia anche meno virulenta.



Stephen Griffin dell'*Università di Leeds* ritiene che anche se il rischio di ricovero in ospedale per una persona infetta può essere inferiore rispetto allo scorso anno, il gran numero di persone infette continua ad aumentare la pressione invernale sugli ospedali, il numero di persone che finiscono in ospedale è ancora considerevole.

Il team della **Scuola di ingegneria biomedica e scienze dell'immagine del King's College** di Londra nel report

Gomez MF et al.

Attributes and predictors of long COVID.

Nat Med. 2021 Apr;27(4):626-631.

Evidenza come le segnalazioni di sintomi di lunga durata della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), il cosiddetto "**COVID lungo**", sono in aumento, ma si sa poco sulla prevalenza, sui fattori di rischio o se sia possibile prevedere un decorso prolungato nelle fasi iniziali della malattia.

*Il team ha analizzato i dati di **4.182 casi** incidenti di COVID-19 in cui gli individui hanno auto-riferito i propri sintomi in modo prospettico nell'app **COVID Symptom Study 1**. Un totale di 558 (13,3%) partecipanti hanno riportato sintomi della durata **≥28 giorni**, 189 (4,5%) per **≥8 settimane** e 95 (2,3%) per **≥12 settimane**.*

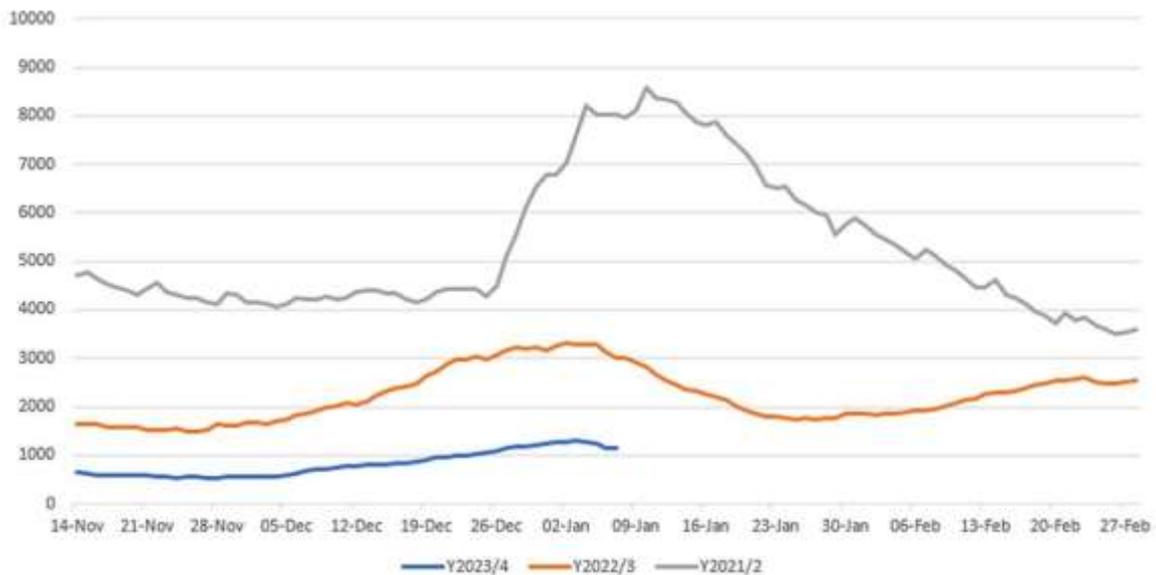
Il **COVID lungo** era caratterizzato da sintomi di **affaticamento, cefalea, dispnea e anosmia** ed era più probabile con l'aumentare dell'età e dell'indice di massa corporea e del sesso femminile. L'esperienza di più di cinque sintomi durante la prima settimana di malattia è stata associata a COVID lungo (odds ratio = 3,53 (2,76-4,50)).

In particolare il team ha elaborato un **semplice modello** per distinguere tra COVID breve e COVID lungo a **7 giorni** (dimensione totale del campione, n = 2.149) ha mostrato un'area sotto la curva della curva caratteristica operativa del ricevitore del **76%**, con replica in un campione indipendente di 2.472 individui che erano positivo per sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2.

Questo modello potrebbe essere utilizzato per identificare individui a rischio di COVID lungo per sperimentazioni di prevenzione o trattamento e per pianificare servizi educativi e riabilitativi.



Michael Fuher della *Monash University di Melbourne*, ritiene che il motivo per cui inizialmente la variante **Juno** ha suscitato tanta preoccupazione era che è geneticamente molto diversa dalla maggior parte delle varianti omicron precedenti. Si è trattato di un salto genetico tanto grande quanto quello di omicron rispetto alla precedente variante delta, *“Penso che le persone avessero ragione a chiedersi cosa sarebbe successo. Ma ora che stiamo ricevendo i dati, sembra che i salti delle dimensioni di un omicron non siano proprio lo stesso problema che si presentavano nel 2021. Questa è davvero una buona notizia”*.



Il numero di persone infette da covid-19 quest'inverno 2023/24 (in azzurro) è più o meno lo stesso dell'inverno precedente 2022 (in arancione) . Nettamente inferiore all'infezione del 2021 (in grigio)

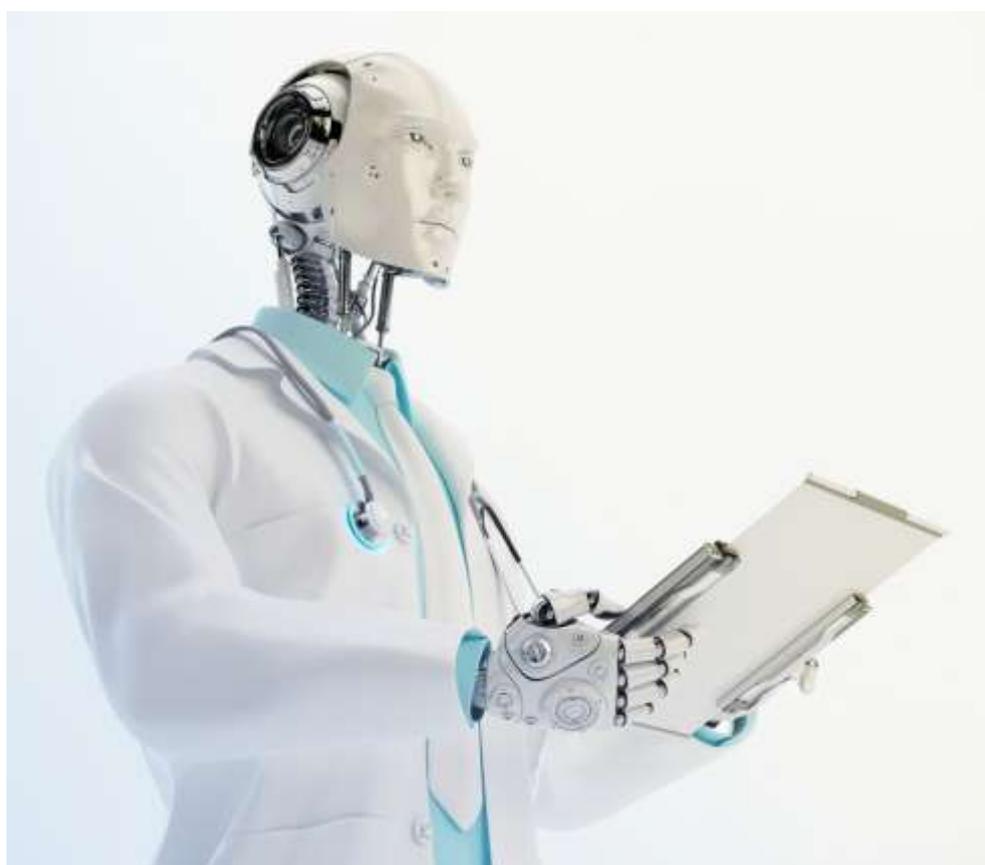
Google Health

L'intelligenza artificiale conversazionale diagnostica di Google è più umana dei medici umani?

Come è umano, lei
Ugo Fantozzi

Può l'intelligenza artificiale sanitaria essere più umana degli esseri umani?

I ricercatori di Google affermano di aver sviluppato un'intelligenza artificiale più precisa ed empatica rispetto ai medici della vita reale.



Nel report

Tau Tu et al

Towards Conversational Diagnostic AI

<https://doi.org/10.48550/arXiv.2401.05654>

l'azienda Big Tech ha creato un modello linguistico sperimentale di grandi dimensioni, costruito su dati reali delle cartelle cliniche elettroniche e trascrizioni di appuntamenti medici, per condurre interviste mediche.

I sistemi di intelligenza artificiale (AI) capaci di dialogo diagnostico potrebbero aumentare l'accessibilità, la coerenza e la qualità delle cure. Tuttavia, avvicinare le competenze dei medici è una grande sfida eccezionale come:

AMIE

Articulate Medical Intelligence Explorer

un sistema di intelligenza artificiale basato su Large Language Model (LLM) ottimizzato per il dialogo diagnostico.



AMIE utilizza un nuovo ambiente simulato basato sul gioco autonomo con meccanismi di feedback automatizzati per adattare l'apprendimento a diverse condizioni, specialità e contesti di malattie.

E' stato progettato un quadro per la valutazione degli assi di prestazione clinicamente significativi, tra cui l'anamnesi, l'accuratezza diagnostica, il ragionamento gestionale, le capacità di comunicazione e l'empatia.

Sono state così confrontate le prestazioni dell'AMIE con quelle dei **medici di base (PCP)** in uno studio crossover randomizzato in doppio cieco di consultazioni basate su testo con attori pazienti validati nello stile di un **esame clinico strutturato oggettivo (OSCE)**.

Lo studio ha incluso **149** scenari di casi provenienti da fornitori clinici in *Canada, Regno Unito e India*, **20 PCP** per il confronto con AMIE e valutazioni da parte di medici specialisti e attori dei pazienti.

L'AMIE ha dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica e prestazioni superiori su **28 assi** su **32** secondo i medici specialisti e **24 assi** su **26** secondo i pazienti.

La ricerca presenta diversi limiti e deve essere interpretata con la dovuta cautela. I medici erano limitati a chat di testo sincrone non familiari che consentono interazioni LLM-paziente su larga scala ma non sono rappresentative della pratica clinica abituale.

Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche prima che **L'AMIE** possa essere tradotto in contesti del mondo reale, i risultati rappresentano una pietra miliare verso l'IA diagnostica conversazionale.

Sebbene questi risultati siano promettenti, il settore medico è complesso. Sono necessarie ulteriori valutazioni, in particolare per quanto riguarda le dimensioni della sicurezza, dell'equità e

dei pregiudizi. Tuttavia il lavoro dimostra che è necessario superare molti limiti prima che questi modelli diventino utilizzabili in applicazioni cliniche."

La Mayo Clinic, con sede a Rochester, Minnesota, ha recentemente iniziato a testare AMIE

Da consultare

Ricerca Google, Mountain View, California

Singhal K Et al

Large language models encode clinical knowledge.

Nature. 2023 Aug;620(7972):172-180.

I modelli linguistici di grandi dimensioni (LLM) hanno dimostrato capacità impressionanti, ma il livello delle applicazioni cliniche è elevato. I tentativi di valutare la conoscenza clinica dei modelli si basano generalmente su valutazioni automatizzate basate su parametri di riferimento limitati.

Qui, per affrontare queste limitazioni, presentiamo MultiMedQA, un punto di riferimento che combina sei set di dati di risposte a domande mediche esistenti che abbracciano medicina professionale, ricerca e domande dei consumatori e un nuovo set di dati di domande mediche cercate online, HealthSearchQA.

Proponiamo un quadro di valutazione umana per risposte modello lungo molteplici assi tra cui fattualità, comprensione, ragionamento, possibili danni e pregiudizi.

Inoltre, valutiamo Pathways Language Model ¹ (PaLM, un LLM da 540 miliardi di parametri) e la sua variante ottimizzata per le istruzioni, Flan-PaLM ² su MultiMedQA.

Utilizzando una combinazione di strategie di suggerimento, Flan-PaLM raggiunge un'accuratezza all'avanguardia su ogni set di dati a scelta multipla MultiMedQA (argomenti clinici MedQA ³, MedMCQA ⁴, PubMedQA ⁵ e misurazione della comprensione linguistica multitasking di massa (MMLU) ⁶), tra cui Precisione del 67,6% su MedQA (domande in stile US Medical Licensing Exam), superando lo stato dell'arte precedente di oltre il 17%.

Tuttavia, la valutazione umana rivela lacune fondamentali.

Per risolvere questo problema, introduciamo l'ottimizzazione del prompt delle istruzioni, un approccio efficiente in termini di parametri per allineare gli LLM a nuovi domini utilizzando alcuni esempi.

Il modello risultante, Med-PaLM, ha prestazioni incoraggianti, ma rimane inferiore a quello dei medici. Mostriamo che la comprensione, il richiamo della conoscenza e il ragionamento migliorano con la scala del modello e la messa a punto delle istruzioni, suggerendo la potenziale utilità dei LLM in medicina.

Le nostre valutazioni umane rivelano i limiti dei modelli odierni, rafforzando l'importanza sia dei quadri di valutazione che dello sviluppo del metodo nella creazione di LLM sicuri e utili per le applicazioni cliniche.

Considerazioni:

Il sistema di intelligenza artificiale ha eguagliato o superato l'accuratezza diagnostica dei medici in tutte e sei le specialità mediche considerate.

Il bot ha sovraperformato i medici in 24 dei 26 criteri di qualità della conversazione, tra cui la cortesia, la spiegazione della condizione e del trattamento, l'essere onesto e l'esprimere cura e impegno.

"Ciò non significa in alcun modo che un modello linguistico sia migliore dei medici nel raccogliere la storia clinica

E' presumibile che i medici di base coinvolti nello studio probabilmente non erano abituati a interagire con i pazienti tramite una chat testuale e questo potrebbe aver influito sulle loro prestazioni.

Un importante passo successivo per la ricerca, dice, è condurre studi più dettagliati per valutare potenziali pregiudizi e garantire che il sistema sia equo tra le diverse popolazioni. Il team di Google sta anche iniziando a esaminare i requisiti etici per testare il sistema su esseri umani che hanno reali problemi di salute.



Daniel Ting, uno scienziato clinico specializzato in intelligenza artificiale presso la Duke–NUS Medical School di Singapore, concorda sul fatto che sondare il sistema per individuare eventuali pregiudizi è essenziale per assicurarsi che l'algoritmo non penalizzi i gruppi razziali che non sono ben rappresentati nei set di dati di addestramento.

Anche la privacy degli utenti di Chatbot è un aspetto importante da considerare, afferma Ting. "Per molte di queste piattaforme commerciali di grandi modelli linguistici in questo momento, non siamo ancora sicuri di dove vengano archiviati i dati e di come vengano analizzati", afferma.