

Spettrometria di massa



Tecnologia innovativa per un
monitoraggio clinico efficace

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Prof. Marcello Ciaccio

Presidente Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica – SIBioC; Presidente Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo; Ordinario di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo, Direttore Dipartimento e UOC Medicina di Laboratorio dell'AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo

Prof. Antonio Antico

Presidente Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio – SIPMeL; Direttore del Dipartimento di Medicina Specialistica e dell'UOC di Medicina di Laboratorio, AULSS 2 "Marca Trevigiana" di Treviso

Prof.ssa Lucrezia Furian

Presidente Eletto Società Italiana Trapianti d'Organo – SITO; Professore Associato presso Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, AOU Padova

Prof. Ezio Ghigo

Professore Emerito in Endocrinologia Università degli Studi di Torino

Prof. Giovanni Di Perri

Direttore della Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive dell'Università degli Studi di Torino

Dott.ssa Giuliana Cangemi

*Responsabile del laboratorio di biochimica e spettrometri di massa dell'UOC
Laboratorio centrale di analisi dell'Ospedale Gaslini*

Prof. Antonio D'Avolio

Professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Prof. Luciano Potena

*Direttore Unità Trapiantologia e Scompenso Cardiaco, IRCCS AOU Bologna
& Past President Società Europea Trapianti d'Organo – ESOT*

Dott. Federico Ponzetto

*Ricercatore presso Laboratorio di Biochimica Clinica,
Dipartimento di Scienze Mediche Università degli Studi di Torino*

Dott. Gianluca Foglietta

*Tecnico di Laboratorio Biomedico presso Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,
Referente piattaforma Spettrometria Maldi ToF*

Dott.ssa Annamaria D'Alessandro

*Referente della linea di Spettrometria di Massa presso l'UOC Biochimica clinica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

Dott. Marco Merli

*Dirigente medico UOC di malattie infettive e tropicali dell'Asst
Grande ospedale metropolitano Niguarda di Milano*

con il contributo non condizionante

produzione e segreteria organizzativa



Esperia Advocacy +

Indice

Introduzione	1
Capitolo 1.	
Il contesto scientifico e clinico	4
1.1 Evoluzione della Spettrometria di Massa e principi di funzionamento	4
1.2 Panoramica attuale e prospettive internazionali	6
1.3 Valore strategico della tecnologia nella medicina di precisione	8
1.4 Aree cliniche di applicazione e vantaggio comparativo	10
Capitolo 2.	
Innovazione tecnologica	13
2.1 Transizione verso piattaforme automatizzate	13
2.2 Conformità normativa e standard di sicurezza	14
2.3 Città della salute e della scienza come esperienza virtuosa di implementazione	16
Capitolo 3.	
Formazione, qualità e modelli organizzativi	18
3.1 Formazione accademica e professionale: fabbisogni e percorsi di aggiornamento continuo	18
3.2 Criteri di qualità di eccellenza e standard condivisi	19
3.3 Rete nazionale dei centri di riferimento e modello Hub & Spoke	21
Capitolo 4.	
Aspetti economici e revisione tariffaria	23
4.1 Analisi del quadro economico attuale	23
4.2 Proposta di revisione del nomenclatore tariffario	25
4.3 Evidenze cliniche ed economiche	26
Conclusioni	29
Bibliografia	31

Introduzione

La Spettrometria di Massa è una tecnologia analitica consolidata nella ricerca e sempre più rilevante nella pratica clinica per l'identificazione e la quantificazione di molecole a basse concentrazioni con elevata specificità, sensibilità e accuratezza.

Il principio su cui si fonda, ovvero la separazione delle molecole in base al rapporto massa/carica (m/z)¹, consente di ottenere **risultati altamente precisi e riproducibili**, rendendola uno strumento insostituibile per numerosi ambiti della medicina di laboratorio². In ambito sanitario, la Spettrometria di Massa rappresenta attualmente un punto di riferimento della **medicina di precisione**, permettendo di rilevare marcatori molecolari complessi e personalizzare dei percorsi diagnostico-terapeutici.

Tale tecnologia consente di effettuare un monitoraggio terapeutico puntuale, supportando diagnosi cliniche tempestive e contribuendo al monitoraggio del trattamento del paziente in diverse aree di applicazione clinica, quali la trapiantologia, l'infettivologia, l'endocrinologia, la pediatria, l'oncologia, la farmacologia e la reumatologia, etc. **Tuttavia, in Italia, l'utilizzo clinico della spettrometria risulta disomogeneo sul territorio**: persistono infatti criticità di natura organizzativa e un quadro tariffario delle prestazioni LEA connesse, non allineato sia al costo delle prestazioni che impiegano la Spettrometria di Massa che al valore aggiunto derivante dal loro impiego per il Servizio Sanitario Nazionale.

Il presente *policy paper*, esito delle riunioni di un **Gruppo di Lavoro multidisciplinare** e, pertanto, frutto del confronto strutturato con la **comunità scientifica** in ambito della Spettrometria di Massa, realizzato con il contributo non condizionante di **Roche Diagnostics**, intende offrire uno strumento atto a delineare il valore della Spettrometria di Massa in quanto pratica clinica efficiente, sicura e sostenibile. Il documento nasce dall'esigenza di colmare il divario tra innovazione tecnologica e applicazione clinica, delineando un modello di *governance* che consenta di valorizzare le potenzialità di questa tecnologia nel rispetto del principio di efficienza del Servizio Sanitario Nazionale.

¹ Rankin-Turner S, Heaney LM. Mass spectrometry in the clinical laboratory. A short journey through the contribution to the scientific literature by CCLM. Clin Chem Lab Med. 2022 Oct 26;61(5):873-879.

² Ibidem.

L'obiettivo è quello di **valorizzare l'impatto clinico e organizzativo** della Spettrometria di Massa, attraverso la definizione di criteri di qualità di eccellenza, la strutturazione di assetti organizzativi adeguati, lo sviluppo del *know-how* professionale e l'adeguamento delle tariffe di rimborso delle prestazioni connesse già incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza. Il documento intende pertanto proporre un modello di riferimento fondato sui principi di appropriatezza clinica, standardizzazione dei processi analitici in conformità ai requisiti vigenti, misurabilità degli esiti e responsabilizzazione delle strutture erogatrici. L'adozione di questi principi è ritenuta indispensabile per consolidare l'affidabilità della tecnologia e consolidarne un'integrazione stabile nei percorsi diagnostici di laboratorio.

Sulla base di tali prospettive, il *policy paper* si articola lungo sette **direttrici operative prioritarie**, definite sulla base delle evidenze scientifiche e delle risultanze emerse dalle riunioni del Gruppo di Lavoro istituito:

1. **Valorizzazione del ruolo della Spettrometria di Massa**, in quanto tecnologia riconosciuta a livello internazionale come “gold standard” per le diagnosi cliniche e il monitoraggio terapeutico;
2. **Definizione di standard nazionali** di qualità e indicatori di *performance* per la Spettrometria di Massa, con sistemi di controllo interni ed esterni volti a garantire uniformità e comparabilità dei risultati su scala nazionale (utili ai pazienti per consentire loro di effettuare analisi nei punti più vicini del territorio);
3. **Individuazione di ambiti clinici prioritari** per orientare l'utilizzo appropriato della tecnologia, delineando una valutazione sistematica del suo valore aggiunto in termini di efficacia diagnostica e impatto terapeutico.
4. **Proposta di revisione del nomenclatore tariffario LEA** per le pratiche cliniche connesse all'utilizzo della Spettrometria di Massa, al fine di garantire equilibrio tra innovazione tecnologica, sostenibilità economica e qualità delle prestazioni erogate.
5. **Sviluppo di percorsi formativi accademici e di aggiornamento continuo** per il consolidamento delle competenze specialistiche necessarie all'impiego della Spettrometria di Massa nei contesti clinici complessi.

6. **Configurazione di modelli organizzativi a rete** che prevedano centri di riferimento con requisiti clinico-tecnologici definiti, capaci di assicurare un uso appropriato e sicuro della tecnologia e di fornire supporto interpretativo ai laboratori territoriali.

7. **Implementazione di programmi di raccolta dati** ed evidenze a supporto del miglioramento continuo, della *governance* clinica e della pianificazione sanitaria.

In ultima istanza, il documento intende configurarsi come uno **strumento di indirizzo e proposta** per le Istituzioni nazionali e regionali e le società scientifiche, con la finalità di promuovere un utilizzo coerente, misurabile e standardizzato della Spettrometria di Massa, contribuendo a definire una strategia nazionale capace di coniugare innovazione scientifica, sostenibilità del sistema sanitario e miglioramento degli esiti di salute, ponendo le basi per una medicina di laboratorio più moderna, efficiente e orientata al valore.

Capitolo 1.

Il contesto scientifico e clinico

1.1 Evoluzione della Spettrometria di Massa e principi di funzionamento

La **Spettrometria di Massa** rappresenta una delle tecnologie analitiche più evolute e affidabili oggi disponibili nella medicina di laboratorio. Come menzionato, il suo principio di base si fonda sulla **misurazione del rapporto massa/carica (m/z) delle particelle ionizzate**, consentendo l'identificazione e la quantificazione di molecole anche in tracce, con livelli di accuratezza e specificità non raggiungibili da altre metodiche. Tale approccio consente di analizzare con estrema precisione composti organici e biomolecole come proteine, peptidi, ormoni, farmaci e metaboliti, fornendo informazioni qualitative e quantitative indispensabili per la diagnosi e il monitoraggio clinico³.

Dal punto di vista storico, la Spettrometria di Massa ha conosciuto un'evoluzione significativa nel corso del XX secolo, finendo per rappresentare uno strumento applicativo essenziale nella diagnostica clinica. Le prime applicazioni risalgono agli anni Cinquanta, quando la tecnica veniva impiegata per analisi di gas e composti volatili. Il successivo sviluppo di interfacce più efficienti, di sorgenti di ionizzazione "soft" e di analizzatori ad alta risoluzione ha consentito l'estensione dell'utilizzo anche a molecole biologiche complesse. Negli ultimi vent'anni, la tecnologia si è ulteriormente consolidata grazie all'avvento di analizzatori di nuova generazione capaci di garantire **precisione sub-ppm** (livello di accuratezza di misurazione inferiore a una parte per milione), **riduzione dei tempi di analisi** e una straordinaria **capacità di discriminazione molecolare**. Queste innovazioni hanno reso possibile la quantificazione simultanea di più analiti in un'unica determinazione, con un'elevata affidabilità analitica e un'efficienza operativa che ha permesso l'integrazione della Spettrometria di Massa nei laboratori clinici di routine⁴.

³ Adaway JE, Keevil BG, Owen LJ. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. Ann Clin Biochem. 2015 Jan;52(Pt1):18-38.

⁴ Ibidem.

Dal punto di vista operativo e pratico, la metodologia di impiego della tecnologia si articola in **quattro fasi principali**:

1. **Ionizzazione**, in cui le molecole vengono convertite in ioni carichi mediante sorgenti come ESI (*Electrospray Ionization*) o MALDI (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*);
2. **Separazione**, in cui gli ioni vengono accelerati e ordinati in base al loro rapporto massa/carica all'interno dell'analizzatore;
3. **Rilevazione**, fase in cui il detector misura l'intensità dei segnali ionici, producendo uno spettro di massa caratteristico di ciascuna molecola;
4. **Elaborazione dei dati**, attraverso software di analisi che traducono i segnali in informazioni quantitative e qualitative utilizzabili in ambito diagnostico.

Nel **contesto clinico**, tali caratteristiche rendono la Spettrometria di Massa uno strumento insostituibile per: il monitoraggio terapeutico di diversi farmaci (antibiotici, antifungine, etc), la definizione e la quantificazione degli ormoni steroidei, metaboliti interconnessi a disordini metabolici, l'analisi delle droghe d'abuso; è inoltre fondamentale nel monitoraggio degli immunosoppressori nella trapiantologia, degli antibiotici in farmacologia, l'identificazione rapida di microrganismi e nella determinazione di biomarcatori in ambito oncologico e immunologico.

La capacità di fornire **dati ad alta specificità** riduce il rischio di falsi positivi o negativi tipici di metodiche immunometriche tradizionali, contribuendo così a migliorare la qualità diagnostica e la sicurezza del percorso terapeutico. L'evoluzione recente è inoltre caratterizzata da un progressivo passaggio dalla dimensione specialistica a quella semi-automatizzata, grazie allo sviluppo di sistemi completamente integrati che includono moduli di preparazione del campione, analisi e interpretazione automatica dei risultati, supervisionati da personale tecnico e dirigente. Queste innovazioni, certificate secondo il **Regolamento Europeo IVDR (UE 2017/746)**⁵, hanno reso la Spettrometria di Massa maggiormente accessibile, standardizzabile e conforme agli standard di qualità richiesti dai laboratori clinici moderni.

⁵ Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione.

Oggi, la Spettrometria di Massa si configura come una tecnologia diagnostica avanzata, rappresentando un pilastro della medicina di precisione e della sanità basata sui dati, in grado di coniugare accuratezza analitica, tracciabilità del processo e valore clinico per il paziente.

L'evoluzione verso **piattaforme automatizzate e interconnesse** rappresenta il punto di convergenza tra innovazione tecnologica e sostenibilità sanitaria, delineando il futuro della diagnostica laboratoristica nel Servizio Sanitario Nazionale. Resta di fondamentale importanza il ruolo del **Personale di Laboratorio specializzato** in questa tecnica, in quanto la complessità dei risultati potrebbe condurre a interpretazione errate se affidate sempre più all'automazione. La spettrometria LC/MS, in particolare, richiede maggiori attenzioni nella cura delle parti che la compongono, che non si possono affidare a Operatori non addestrati correttamente.

1.2 Panoramica attuale e prospettive internazionali

La Spettrometria di Massa, pur rappresentando oggi uno degli strumenti diagnostici più avanzati in ambito biomedico, mostra in Italia un livello di adozione ancora eterogeneo e non pienamente armonizzato rispetto agli standard internazionali. Se in numerosi Paesi europei (Germania, Paesi Bassi, Regno Unito e Francia) la tecnologia è ormai parte integrante della routine laboratoristica, è stato segnalato dal Gruppo di Lavoro come **in Italia la sua diffusione risulti tuttora circoscritta** a centri di ricerca, laboratori universitari e strutture di riferimento dotate di competenze specialistiche consolidate. Questa evidenza si correla a un insieme di fattori di natura tecnica, organizzativa e sistemica.

Sul piano **tecnico**, la Spettrometria di Massa richiede infrastrutture avanzate, ambienti a controllo della temperatura, personale con elevato livello di specializzazione e un solido sistema di qualità, elementi non sempre presenti nei laboratori ospedalieri generalisti.

Sul piano **organizzativo**, la mancanza di standard condivisi di refertazione, indicatori di qualità e percorsi di formazione uniformi rappresenta una barriera significativa alla diffusione capillare della tecnologia.

Infine, dal punto di vista **sistemico**, l'assenza di un adeguato riconoscimento economico alle prestazioni connesse all'utilizzo della Spettrometria di Massa, all'interno del nomenclatore

tariffario, rende difficile garantire la sostenibilità delle pratiche cliniche basate su tale tecnologia, limitandone l'uso anche nei contesti dove il valore clinico è già consolidato.

Negli ultimi anni, tuttavia, si registra un progressivo incremento delle installazioni e un crescente interesse da parte dei laboratori clinici e delle società scientifiche. L'esperienza pionieristica della **Città della Salute e della Scienza di Torino** – primo centro pubblico in Italia ad adottare una piattaforma completamente automatizzata – rappresenta un esempio di come l'innovazione possa essere trasferita con successo dalla ricerca alla pratica clinica. Questo modello dimostra la possibilità di integrare la Spettrometria di Massa nei flussi operativi di laboratorio di routine, riducendo la complessità dei processi e migliorando la produttività analitica grazie all'automazione e alla tracciabilità end-to-end dei campioni⁶.

A livello internazionale, la Spettrometria di Massa è già riconosciuta come *gold standard*⁷ per il monitoraggio terapeutico dei farmaci, la quantificazione degli ormoni steroidei, la diagnosi delle malattie metaboliche ereditarie e la caratterizzazione dei biomarcatori. Le principali società scientifiche europee e nordamericane (tra cui EFLM, CLSI e IFCC)⁸ hanno pubblicato linee guida specifiche per l'utilizzo della tecnologia in ambito clinico, promuovendo protocolli di validazione armonizzati e criteri di qualità condivisi. Alcuni Paesi, come il Regno Unito e la Germania, hanno già avviato programmi nazionali di standardizzazione della Spettrometria di Massa, con reti di laboratori accreditati e sistemi di controllo interlaboratorio obbligatori.

In questo scenario, l'Italia dispone di un potenziale competitivo significativo, grazie alla presenza di poli di eccellenza scientifica e clinica, nonché alla crescente sinergia tra le principali società scientifiche, università e industria diagnostica.

⁶ Redazione Pianeta Salute Online (2025), A Torino arriva la Spettrometria di Massa automatizzata: diagnosi più veloci e terapie su misura. Pubblicato il 14 aprile.

⁷ Rankin-Turner S & Heaney LM (2022), op. cit.

⁸ Rispettivamente EFLM – European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute; IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Le prospettive di sviluppo si concentrano ora su **tre direttrici** principali:

- Consolidamento delle reti di riferimento macro regionali e nazionali, con funzioni di coordinamento tecnico e formazione avanzata.
- Adozione integrale di standard europei di qualità e sicurezza per assicurare la tracciabilità e la conformità dei processi analitici.
- Promozione di modelli di interoperabilità e raccolta dati attraverso il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e l'Ecosistema Dati Sanitari (EDS), in coerenza con il Regolamento europeo sullo Spazio dei Dati Sanitari (EHDS)⁹.

Le esperienze internazionali dimostrano che la Spettrometria di Massa, una volta standardizzata e sostenuta da un adeguato sistema di *governance* e formazione, può divenire un pilastro della medicina di precisione. Per l'Italia, la sfida consiste nel trasformare le eccellenze esistenti in una rete nazionale strutturata e interoperabile, capace di garantire uniformità di accesso, qualità dei risultati e sostenibilità economica, in linea con le migliori pratiche europee.

1.3 Valore strategico della tecnologia nella medicina di precisione

La Spettrometria di Massa rappresenta oggi una tecnologia cardine per l'attuazione della **medicina di precisione**, in quanto consente di integrare l'analisi molecolare quantitativa con la pratica clinica, fornendo informazioni mirate e affidabili per la personalizzazione delle decisioni diagnostiche e terapeutiche. Grazie alla capacità di misurare in modo simultaneo e accurato un ampio spettro di biomolecole (proteine, peptidi, ormoni, metaboliti e farmaci) la Spettrometria di Massa offre una **visione molecolare dettagliata** del paziente, consentendo di correlare i dati biochimici al profilo clinico individuale e di ottimizzare la gestione terapeutica. Nel contesto sanitario contemporaneo, sempre più orientato a modelli predittivi e *data-driven*, la Spettrometria di Massa si configura dunque come **strumento abilitante per l'analisi fenotipica e metabolomica**¹⁰, promuovendo l'identificazione di *pattern* molecolari specifici associati a patologie complesse e multifattoriali.

⁹ Regolamento (UE) 2025/327 del Parlamento Europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2025, sullo spazio europeo dei dati sanitari e che modifica la direttiva 2011/24/UE e il regolamento (UE) 2024/2847.

¹⁰ Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. Clin Chem. 2003 Nov;49(11):1797-817.

La possibilità di rilevare variazioni minime nella concentrazione dei biomarcatori nel tempo consente di monitorare la progressione di malattie croniche e degenerative, di individuare precocemente eventi avversi e di ottimizzare la risposta terapeutica in funzione del profilo biochimico individuale. Ciò si traduce in un **impatto diretto sulla qualità delle cure**, sulla riduzione dei tempi di diagnosi e sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale data da risparmio ottenuto per maggiore efficienza nelle pratiche cliniche diagnostiche che si avvalgono della tecnologia.

Un ulteriore valore strategico risiede nella capacità di standardizzazione e armonizzazione dei processi diagnostici. L'impiego di protocolli uniformi di calibrazione e controllo qualità, supportati dal quadro normativo europeo definito dal Regolamento (UE) 2017/746 (IVDR)¹¹, consente di garantire la coerenza e la comparabilità dei dati analitici a livello nazionale ed europeo. Questo aspetto risulta determinante sia in considerazione della qualità clinica, sia per l'integrazione della Spettrometria di Massa nei sistemi di raccolta e utilizzo secondario dei dati sanitari, come il Fascicolo Sanitario Elettronico e l'Ecosistema Dati Sanitari, in coerenza con il futuro Spazio Europeo dei Dati Sanitari.

Infine, come emerso dalle riunioni del Gruppo di Lavoro, tale tecnologia contribuisce in modo sostanziale al **rafforzamento della sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)**, in quanto riduce il numero di esami ripetuti e i costi associati a diagnosi errate o tardive, migliorando la gestione clinica del paziente e l'efficienza dei percorsi di cura. In prospettiva, l'integrazione di questa tecnologia con le piattaforme digitali e i modelli di intelligenza artificiale potrà consentire l'elaborazione automatica di profili biochimici complessi, rafforzando un approccio predittivo e personalizzato che rappresenta il paradigma emergente della medicina moderna.

¹¹ Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

1.4 Aree cliniche di applicazione e vantaggio comparativo

La Spettrometria di Massa ha progressivamente assunto un ruolo di primo piano in diversi ambiti della medicina di laboratorio, dove la precisione analitica, la sensibilità e la capacità di quantificazione multiparametrica la rendono superiore rispetto alle metodiche tradizionali di analisi chimico-cliniche o immunometrica. Il suo impiego clinico si estende oggi a **numerosa specialità mediche**, nelle quali rappresenta un supporto diagnostico e decisionale ad alto valore aggiunto, contribuendo a migliorare la qualità, la tempestività e la personalizzazione delle cure. Di seguito saranno elencate alcune delle **principali aree di applicazione** evidenziate nel corso delle riunioni del Gruppo di Lavoro e i principali vantaggi offerti dalla tecnologia per ciascuna di esse.

In **trapiantologia**, la spettrometria di massa costituisce il metodo più accurato per il monitoraggio terapeutico degli immunosoppressori, farmaci a finestra terapeutica ristretta la cui concentrazione ematica deve essere costantemente controllata per prevenire sia il rigetto d'organo sia gli effetti tossici da sovradosaggio. Rispetto ai metodi immunometrici, che possono risentire di interferenze crociate, la spettrometria di massa garantisce un'elevata specificità e consente di distinguere i diversi metaboliti attivi, migliorando la precisione della valutazione farmacocinetica e in casi selezionati la sicurezza clinica del paziente trapiantato¹².

Nel campo dell'**infettivologia**, la tecnologia consente un monitoraggio ottimale degli antibiotici in pazienti critici, è il metodo di riferimento per l'identificazione batterica e fungina e supportata dalla bioinformatica sta fornendo modelli per lo sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci per contribuire in modo sempre maggiore alla lotta contro l'antibiotico-resistenza. La possibilità di misurare in tempi rapidi le concentrazioni plasmatiche dei farmaci permette di adattare tempestivamente i dosaggi, ottimizzando la risposta terapeutica e riducendo gli eventi avversi. Si tratta di un contributo di rilievo per la sostenibilità del sistema sanitario, poiché favorisce l'uso appropriato e mirato delle risorse farmacologiche¹³.

¹² Kolaitis NA, et al. Tacrolimus trough monitoring guided by mass spectrometry without accounting for assay differences is associated with acute kidney injury in lung transplant recipients. Am J Health Syst Pharm. 2019 Dec 2;76(24):2019-2027.

¹³ Huang, A. M., et al. (2013). Impact of rapid organism identification via MALDI-TOF mass spectrometry on the clinical management of bloodstream infections. Clinical Infectious Diseases, 57(9).

In **endocrinologia**, la Spettrometria di Massa rappresenta il *gold standard* per la misurazione degli ormoni steroidei, quali testosterone, cortisolo ed estradiolo, la cui determinazione mediante metodiche immunometriche può risultare imprecisa a basse concentrazioni. La tecnologia consente la determinazione e quantificazione simultanea di più ormoni (molecole a monte e a valle della cascata enzimatica) in un'unica analisi, fornendo un quadro endocrino completo e affidabile, utile per la diagnosi delle disfunzioni ormonali, tumori surrenalici, disturbi metabolici complessi¹⁴, prima ancora di una diagnosi genetica di conferma con abbattimento dei costi per il SSN, e ancora nella sindrome dell'ovaio policistico e per valutare la risposta della donna alla stimolazione ovarica nella PMA (procreazione medicalmente assistita)¹⁵.

In **pediatria**, la Spettrometria di Massa trova applicazione nel monitoraggio terapeutico dei farmaci in età evolutiva, nella diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie e nello *screening* neonatale esteso (SNE)¹⁶. La capacità di rilevare alterazioni minime nei profili metabolici consente di identificare precocemente patologie rare ma trattabili, riducendo la morbilità e migliorando la qualità di vita dei bambini affetti. L'integrazione della spettrometria nei programmi di *screening* rappresenta inoltre un esempio di come l'innovazione tecnologica possa tradursi in un concreto beneficio di salute pubblica¹⁷.

Nel contesto della **reumatologia**, l'analisi spettrometrica permette di individuare e quantificare biomarcatori proteici e peptidici associati a stati infiammatori cronici e malattie autoimmuni, offrendo un supporto oggettivo nella diagnosi differenziale e nel monitoraggio della risposta ai trattamenti biologici. Ciò consente di ottimizzare la gestione terapeutica dei pazienti, riducendo il rischio di inefficacia terapeutica e migliorando la prognosi a lungo termine¹⁸.

¹⁴ Rauh M. Steroid measurement with LC-MS/MS in pediatric endocrinology. Mol Cell Endocrinol. 2009 Mar 25;301(1-2):272-81.

¹⁵ Fornari MC, Sarto A, Berardi VE, Martínez MA, Rocha MG, Pasqualini S, Diez RA. Effect of ovarian hyper-stimulation on blood lymphocyte subpopulations, cytokines, leptin and nitrite among patients with unexplained infertility. Am J Reprod Immunol. 2002 Dec;48(6):394-403.

¹⁶ Ruoppolo M, et al. Expanded Newborn Screening in Italy Using Tandem Mass Spectrometry: Two Years of National Experience. Int J Neonatal Screen. 2022 Aug 9;8(3):47

¹⁷ Rauh M. Steroid measurement with LC-MS/MS in pediatric endocrinology, op. cit.

¹⁸ Hoofnagle AN, Wener MH. The fundamental flaws of immunoassays and potential solutions using tandem mass spectrometry. J Immunol Methods. 2009 Aug 15;347(1-2):3-11.

In **farmacologia clinica**, la Spettrometria di Massa rappresenta un pilastro per lo studio della farmacocinetica e farmacodinamica, nonché per la valutazione delle interazioni farmacologiche e la personalizzazione terapeutica. La possibilità di analizzare simultaneamente più molecole in un'unica sessione consente di delineare profili terapeutici individualizzati, riducendo i rischi di inefficacia o tossicità e consolidando un uso più sicuro dei farmaci¹⁹.

L'ambito dell'**oncologia** rappresenta un'ulteriore area di crescente applicazione della Spettrometria di Massa. L'identificazione di biomarcatori proteici, lipidici e metabolici consente di supportare la diagnosi precoce, la stratificazione dei pazienti e il monitoraggio della risposta terapeutica. La capacità di caratterizzare in modo dettagliato il profilo molecolare dei tumori apre la strada alla medicina di precisione oncologica, promuovendo la selezione di trattamenti mirati e la valutazione dell'efficacia in tempo reale. Inoltre, la Spettrometria di Massa contribuisce alla scoperta di nuovi target terapeutici e alla valutazione della tossicità farmacologica in fase sperimentale²⁰.

Oltre ai benefici specifici per ciascun ambito clinico, la Spettrometria di Massa produce vantaggi trasversali per il paziente e per il Servizio Sanitario Nazionale. L'elevata accuratezza analitica riduce la probabilità di errori diagnostici, migliorando la qualità e la tempestività delle cure, mentre la possibilità di concentrare esami multipli in un'unica piattaforma ottimizza l'efficienza laboratoristica, riducendo costi indiretti e tempi di refertazione.

Nel complesso, è stato possibile riscontrare come l'impiego della Spettrometria di Massa consente di ottimizzare i percorsi clinico-diagnostici dei pazienti, coniugando efficacia clinica, appropriatezza diagnostica e sostenibilità economica, configurandosi come una delle principali tecnologie abilitanti per una sanità pubblica moderna, equa e orientata al valore²¹.

¹⁹ Abdul-Aziz MH, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1127-1153.

²⁰ McShane AJ, Bunch DR, Wang S. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants by liquid chromatography-mass spectrometry. Clin Chim Acta. 2016 Feb 15;454:1-5.

²¹ Tufel, G. (2015). Mass Spec in clinical spaces: How MALDI-TOF MS is revolutionizing micro-labs. Clinical Laboratory Products. Pubblicato online il 4 febbraio, link riportato in bibliografia.

Capitolo 2.

Innovazione tecnologica

2.1 Transizione verso piattaforme automatizzate

L'evoluzione della Spettrometria di Massa negli ultimi anni è stata segnata da una profonda **trasformazione tecnologica**, che ha portato al superamento dei limiti tradizionali di complessità e manualità tipici delle generazioni precedenti. La transizione verso piattaforme completamente automatizzate rappresenta oggi uno dei principali fattori abilitanti per l'ingresso della Spettrometria di Massa nella routine laboratoristica, avvicinando la tecnologia ai livelli di accessibilità, efficienza e standardizzazione propri della chimica clinica e dell'immunometria.

In questo contesto, si nota come le **nuove piattaforme** sviluppate dalle principali industrie del settore siano in grado di garantire automazione completa, accesso *random* ai campioni e produttività elevata, con tempi di analisi inferiori a 40 minuti e capacità di processare fino a 100 test all'ora in modalità continua (H24/7)²². Questi sistemi integrano moduli di gestione preanalitica, cromatografia liquida e analisi spettrometrica in un unico flusso operativo, eliminando la necessità di svariati passaggi manuali e riducendo in modo significativo la possibilità di errore umano. L'interoperabilità con i sistemi informativi di laboratorio e con le piattaforme di chimica clinica e immunometria consente una piena integrazione funzionale con i flussi diagnostici esistenti, ottimizzando l'organizzazione del lavoro e migliorando la continuità dei processi.

Dal punto di vista clinico e gestionale, la transizione verso l'automazione comporta numerosi vantaggi, tra cui:

- **Riduzione della variabilità analitica**, grazie alla standardizzazione dei protocolli e alla tracciabilità completa delle fasi operative;
- **Incremento della produttività**, che consente di soddisfare le esigenze dei laboratori centrali ad alto volume senza compromettere la qualità del dato;

²² Morelli, L (2025), Spettrometria di Massa, più performante grazie a una selezione high-tech. Farmacia Ospedaliera. Pubblicato online il 29 aprile, link riportato in bibliografia.

- **Ottimizzazione dei tempi di refertazione**, con un impatto diretto sulla tempestività delle decisioni cliniche e sulla sicurezza del paziente;
- **Razionalizzazione delle risorse**, riducendo il fabbisogno di personale dedicato esclusivamente alle attività manuali e favorendo una riallocazione delle competenze verso funzioni di controllo e validazione scientifica.

Un elemento di particolare rilievo è la scalabilità del modello, che rende la tecnologia adattabile a contesti diversi mantenendo costante la qualità analitica. Questa flessibilità consente di costruire reti macro regionali di laboratori interconnessi, secondo il **modello Hub & Spoke**, nel quale i centri di eccellenza assumono un ruolo di supervisione tecnica e interpretativa, mentre le strutture periferiche possono avvalersi dei dati standardizzati generati dai sistemi automatizzati.

L'automazione della Spettrometria di Massa, pertanto, non costituisce un semplice miglioramento tecnico, ma un vero e proprio salto di paradigma nella medicina di laboratorio: una tecnologia prima percepita come complessa e di nicchia diviene oggi uno strumento scalabile, riproducibile e maggiormente sostenibile, capace di offrire un contributo strutturale alla modernizzazione del Servizio Sanitario Nazionale. In prospettiva, la convergenza tra automazione, digitalizzazione e intelligenza artificiale consentirà di perfezionare ulteriormente il processo analitico, con l'obiettivo di ridurre i tempi decisionali, migliorare la qualità diagnostica e supportare la medicina di precisione attraverso sistemi predittivi basati su grandi volumi di dati standardizzati e interoperabili.

2.2 Conformità normativa e standard di sicurezza

La progressiva integrazione della Spettrometria di Massa nella medicina di laboratorio si accompagna alla necessità di **garantire elevati livelli di qualità, sicurezza e tracciabilità**, in coerenza con il quadro regolatorio europeo definito dal **Regolamento (UE) 2017/746²³ sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR)**. Tale normativa, entrata pienamente in vigore nel maggio 2022, ha introdotto un sistema armonizzato di requisiti tecnici e procedurali volto a rafforzare la sicurezza dei pazienti, la trasparenza dei processi e l'affidabilità delle prestazioni diagnostiche all'interno dell'Unione Europea.

²³ Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

Si nota come L'IVDR abbia sostituito la precedente Direttiva 98/79/CE²⁴, ridefinendo in modo più stringente le responsabilità dei produttori, dei laboratori utilizzatori e delle autorità competenti. **Per la Spettrometria di Massa, ciò comporta l'obbligo di utilizzare dispositivi e reagenti certificati per l'intero processo diagnostico, dalla preparazione del campione all'elaborazione del risultato, secondo standard riconosciuti a livello europeo.** Questo quadro normativo, che privilegia la validazione analitica e clinica delle metodiche, rappresenta un elemento cruciale per assicurare l'affidabilità dei dati prodotti e la loro comparabilità tra laboratori diversi.

Dal punto di vista operativo, la conformità all'IVDR implica la tracciabilità completa dei materiali e delle fasi di lavorazione, la verifica periodica delle prestazioni analitiche (accuratezza, precisione, sensibilità, specificità), l'implementazione di sistemi di gestione della qualità documentati e la predisposizione di procedure di *risk management* in conformità alla **norma ISO 14971**²⁵. Questi requisiti rafforzano la garanzia di sicurezza del paziente, riducendo il rischio di errori sistemici e assicurando la riproducibilità dei risultati nel tempo.

Le soluzioni automatizzate di nuova generazione, come quelle installate presso la Città della Salute e della Scienza di Torino, sono già progettate per soddisfare integralmente i requisiti del Regolamento IVDR²⁶. **Ciò si traduce in un processo analitico completamente tracciabile, con controlli integrati di calibrazione, manutenzione e validazione del sistema, e in un'infrastruttura informatica in grado di archiviare e condividere in sicurezza i dati analitici secondo le norme europee sulla protezione dei dati (GDPR)**²⁷. Questa conformità normativa costituisce una condizione imprescindibile per l'adozione della Spettrometria di Massa nei contesti clinici di routine, in quanto garantisce l'uniformità e la qualità dei risultati indipendentemente dal laboratorio in cui l'analisi viene eseguita.

Dal punto di vista strategico, l'IVDR non rappresenta soltanto un requisito normativo, ma una leva di qualità e innovazione: l'obbligo di validazione e certificazione promuove la selezione di tecnologie più affidabili, stimola la collaborazione tra industria, società

²⁴ Direttiva 98/79/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro.

²⁵ ISO 14971. Medical devices – Application of risk management to medical devices.

²⁶ Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

²⁷ Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).

scientifiche e Istituzioni sanitarie e rafforza la costruzione di un sistema diagnostico più solido e trasparente. Pertanto, un aspetto cruciale è rappresentato dalla certificazione e accreditamento dei laboratori, che dovrebbero operare secondo le **norme UNI EN ISO 15189²⁸ e ISO/IEC 17025²⁹**, integrando i requisiti specifici della Spettrometria di Massa nei propri sistemi di gestione. Tali certificazioni costituiscono sia una garanzia di qualità e affidabilità per le Istituzioni e i pazienti, sia una condizione abilitante per la partecipazione dei centri a reti nazionali e internazionali di riferimento.

2.3 Città della salute e della scienza come esperienza virtuosa di implementazione

L'esperienza della **Città della Salute e della Scienza di Torino³⁰** rappresenta un punto di riferimento strategico per la comprensione del potenziale applicativo e organizzativo della Spettrometria di Massa nella medicina di laboratorio. Si tratta del primo centro pubblico in Italia ad aver adottato una piattaforma completamente automatizzata di Spettrometria di Massa, con l'obiettivo di integrare questa tecnologia innovativa nei flussi di lavoro di un grande laboratorio ospedaliero e verificarne l'impatto operativo, clinico e gestionale.

Dal punto di vista clinico, l'esperienza torinese ha evidenziato **miglioramenti tangibili nella qualità e tempestività delle prestazioni**. L'automazione ha reso possibile un'analisi più accurata degli ormoni steroidei e un controllo ottimale dei parametri diagnostici in aree sensibili come la trapiantologia e l'endocrinologia. L'adozione della Spettrometria di Massa in un contesto di routine ospedaliera ha permesso di ridurre i tempi di refertazione e di ottimizzare la gestione dei campioni, offrendo ai clinici dati più affidabili e immediatamente utilizzabili per la definizione dei percorsi terapeutici.

Sotto il profilo organizzativo, l'esperienza della Città della Salute e della Scienza dimostra come **l'automazione e la standardizzazione dei processi possano ridurre la dipendenza da competenze ultra-specialistiche**, consentendo una redistribuzione del personale tecnico verso funzioni di validazione e controllo qualità. Tale approccio tende a promuovere un uso più efficiente delle risorse, garantendo al contempo un incremento della produttività e una riduzione degli errori umani. Inoltre, il modello torinese ha sottolineato l'importanza di

²⁸ UNI EN ISO 15189:2023. Laboratori medici – Requisiti riguardanti la qualità e la competenza.

²⁹ UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura.

³⁰ Redazione Pianeta Salute Online (2025), op. cit.

programmi formativi dedicati per gli operatori di laboratorio, necessari per consolidare le competenze sull'uso e la manutenzione della tecnologia e per rafforzare la cultura dell'innovazione in ambito diagnostico.

Dal punto di vista normativo e di qualità, la piattaforma installata presso la Città della Salute è certificata secondo il Regolamento Europeo IVDR (UE 2017/746)³¹, assicurando **la tracciabilità completa del processo diagnostico e la conformità agli standard europei in materia di sicurezza e performance**. Ciò ha permesso di implementare un modello di diagnostica conforme, scalabile e sostenibile, potenzialmente replicabile in altri centri di riferimento sul territorio nazionale.

Sotto quest'ottica, la **replicabilità** del modello torinese richiede una *governance* multilivello, capace di integrare il ruolo delle Regioni, delle società scientifiche e delle Istituzioni centrali e orientata a definire requisiti tecnici minimi, criteri di accreditamento e standard operativi condivisi. I centri di eccellenza già dotati di infrastrutture e competenze adeguate potranno fungere da *Hub* nazionali o regionali, incaricati di fornire supporto tecnico e interpretativo ai laboratori periferici (*Spoke*), favorendo una gestione integrata dei processi analitici e un flusso continuo di dati clinici validati. **Questo approccio a rete, già applicato con successo in altri ambiti della medicina di laboratorio, consente di ottimizzare le risorse disponibili e di mantenere elevati livelli di qualità anche in contesti con capacità operative differenziate.**

In una prospettiva più ampia, l'esperienza di Torino rappresenta un laboratorio di innovazione organizzativa e tecnologica: un esempio concreto di come la collaborazione tra industria, accademia e sistema sanitario pubblico possa generare valore misurabile in termini di efficienza operativa, qualità clinica e sostenibilità economica. Essa costituisce inoltre un punto di partenza per la definizione di modelli di rete nazionale basati su standard comuni, che consentano di uniformare l'accesso alla tecnologia e di garantire la coerenza dei risultati a livello nazionale.

³¹ Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

Capitolo 3.

Formazione, qualità e modelli organizzativi

3.1 Formazione accademica e professionale: fabbisogni e percorsi di aggiornamento continuo

Dalle riunioni del Gruppo di Lavoro è emerso come lo sviluppo e la piena valorizzazione della Spettrometria di Massa nella medicina di laboratorio richiedono, oltre a investimenti tecnologici, un parallelo **rafforzamento delle competenze professionali e accademiche**. L'importanza di valorizzare al meglio le potenzialità offerte dalla tecnologia, la necessità di interpretazione avanzata dei dati e l'integrazione con i flussi digitali impongono una revisione dei modelli formativi, con l'obiettivo di costruire **un ecosistema di know-how multidisciplinare** capace di sostenere la transizione verso una diagnostica moderna, standardizzata e orientata alla precisione.

È stato segnalato come, a livello accademico, l'attuale offerta formativa italiana presenti una parziale carenza strutturale di percorsi specifici dedicati alla Spettrometria di Massa. Nei corsi di laurea in Biotecnologie, Chimica, Medicina, Tecniche di Laboratorio Biomedico e nelle scuole di specialità (Biochimica Clinica), la tecnologia viene spesso trattata in modo teorico o sperimentale, ma raramente inserita in un contesto applicativo legato ai processi diagnostici di laboratorio. Nel corso delle riunioni del Gruppo di Lavoro è emerso come sia necessario promuovere un **rinnovamento curricolare**, che preveda moduli dedicati alla Spettrometria di Massa con focus su principi di funzionamento, gestione delle piattaforme automatizzate, validazione dei risultati e implicazioni cliniche. Sotto questo punto di vista, le Scuole di Specializzazione in Patologia Clinica e Biochimica Clinica dovrebbero inoltre includere, nei propri piani di studio, attività pratiche e di tirocinio presso centri dotati di strumentazione spettrometrica certificata IVDR³², finalizzate alla formazione di figure professionali realmente operative.

Parallelamente, è stato proposto di rafforzare la **formazione continua** destinata a professionisti già attivi nei laboratori, con programmi di aggiornamento su metodiche di ultima generazione, gestione dei flussi automatizzati e interpretazione dei dati complessi. La

³² Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

rapida evoluzione tecnologica rende indispensabile una formazione modulare e costante, che accompagni i professionisti nel percorso di aggiornamento permanente. A tal fine, la collaborazione tra società scientifiche, università e industria diagnostica può garantire la definizione di standard formativi condivisi, con corsi accreditati e riconoscimento ufficiale delle competenze acquisite.

Un aspetto centrale del fabbisogno formativo riguarda la necessità di **figure ibride**, in grado di coniugare competenze analitiche, informatiche e cliniche. L'introduzione di piattaforme automatizzate e digitalizzate richiede, infatti, operatori capaci di gestire processi integrati e di interpretare dati multidimensionali, anche mediante strumenti di intelligenza artificiale e analisi predittiva. In tale prospettiva, l'istituzione di master universitari e corsi di alta formazione interdisciplinari rappresenta una leva strategica per lo sviluppo di competenze avanzate.

Inoltre, la creazione di **network formativi tra centri di riferimento e laboratori periferici**, secondo il modello macroregionale, consentirebbe di diffondere in modo uniforme le competenze e di ridurre le disuguaglianze territoriali. I centri *Hub*, dotati di infrastrutture e *know-how* consolidati, possono svolgere un ruolo attivo nel trasferimento di conoscenze e nel supporto tecnico-scientifico alle strutture *Spoke*, anche attraverso piattaforme di formazione a distanza, workshop dedicati e programmi di mentoring professionale.

3.2 Criteri di qualità di eccellenza e standard condivisi

La diffusione e l'impiego appropriato della Spettrometria di Massa nella medicina di laboratorio richiedono la definizione di **criteri di qualità di eccellenza e di standard condivisi** che assicurino l'uniformità delle prestazioni analitiche, la tracciabilità dei processi e la comparabilità dei risultati su scala nazionale. L'assenza di parametri omogenei di riferimento rappresenta infatti una delle principali barriere alla piena integrazione della tecnologia nei percorsi diagnostici di routine e alla costruzione di reti interlaboratorio efficienti e interoperabili.

L'obiettivo è pervenire alla costruzione di un sistema nazionale di qualità per la Spettrometria di Massa, ispirato alle migliori pratiche europee³³, che definisca requisiti tecnici, operativi e

³³ Rappold BA. Review of the Use of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in Clinical Laboratories: Part I-Development. Ann Lab Med. 2022 Mar 1;42(2):121-140.

organizzativi minimi per i centri che intendono adottare la tecnologia. In particolare, tali standard dovrebbero riguardare: la validazione dei metodi, la calibrazione degli strumenti, la gestione dei controlli di qualità interni ed esterni, la formazione del personale, la tracciabilità dei campioni e la sicurezza informatica dei dati analitici.

L'adozione di protocolli di validazione armonizzati e l'uso di materiali di riferimento certificati rappresentano requisiti indispensabili per garantire la robustezza metodologica e la riproducibilità dei risultati. È inoltre necessario promuovere programmi di verifica interlaboratorio (*External Quality Assessment – EQA*) coordinati da enti di riferimento nazionali o società scientifiche, finalizzati a monitorare la coerenza dei dati prodotti da diversi centri e a individuare eventuali criticità sistemiche nei processi di misurazione.

Dal punto di vista organizzativo, l'attuazione di tali criteri di qualità implica la costruzione di procedure operative standard condivise, integrate nei sistemi di gestione della qualità aziendale, e la creazione di indicatori di *performance* in grado di misurare l'efficacia del processo analitico e l'impatto clinico delle analisi. Indicatori quali il tempo medio di refertazione, la percentuale di ripetizioni analitiche, il tasso di conformità ai controlli esterni e il livello di soddisfazione dell'utenza clinica dovrebbero essere monitorati costantemente e utilizzati per la valutazione continua della *performance* laboratoristica.

In questo contesto, risulta imprescindibile la definizione di indicatori di *performance* per monitorare e valutare l'efficacia complessiva dei processi di Spettrometria di Massa.

Tali indicatori dovrebbero includere:

1. **Tempo medio di refertazione**, quale misura della tempestività e dell'efficienza operativa;
2. **Percentuale di campioni non conformi o ripetuti**, utile per valutare l'affidabilità del sistema e la qualità dei risultati;
3. **Tasso di adesione ai controlli interni ed esterni di qualità**, come indicatore di conformità agli standard nazionali e internazionali;
4. **Livello di soddisfazione dell'utenza clinica**, misurato attraverso feedback strutturati sui tempi e sulla chiarezza del referto.

La raccolta sistematica di questi indicatori, supportata da strumenti digitali di *business intelligence* e *data analytics*, permetterebbe di generare report periodici utili al miglioramento continuo della qualità e alla pianificazione strategica delle attività di laboratorio. Inoltre, l'adozione di indicatori omogenei su scala nazionale, attraverso la codifica mediante linee guida o raccomandazioni condivise provenienti da Società Scientifiche qualificate, consentirebbe di valutare le *performance* interlaboratorio, rafforzando l'emergere di *best practice* e la costruzione di *benchmark* condivisi.

3.3 Rete nazionale dei centri di riferimento e modello Hub & Spoke

Dalle riunioni del Gruppo di Lavoro istituito, è emerso come la creazione di una rete nazionale di centri di riferimento per la Spettrometria di Massa, organizzata secondo un modello macro regionale Hub & Spoke già definito per l'attuale rete nazionale oncologica italiana³⁴, rappresenti un passaggio essenziale per garantire uniformità di accesso, qualità dei processi analitici e omogeneità di standard su tutto il territorio nazionale. Tale modello risponde all'esigenza di coniugare la concentrazione dell'*expertise* e delle infrastrutture ad alta complessità con la necessità di fornire un supporto operativo e interpretativo ai laboratori periferici, assicurando equità e sostenibilità nel sistema diagnostico offerto dal SSN.

Nel modello proposto, i centri *Hub* dovrebbero coincidere con strutture ospedaliere o universitarie dotate di piattaforme automatizzate certificate IVDR, personale altamente qualificato e una comprovata esperienza nell'uso della Spettrometria di Massa. Tali centri avrebbero il compito di fungere da poli di riferimento tecnico-scientifico, fornendo:

1. **supporto analitico e consulenziale ai laboratori spoke**, in particolare per le analisi complesse o di conferma diagnostica;
2. **formazione continua per il personale tecnico e clinico**, anche attraverso programmi di mentoring e collaborazione accademica;
3. **monitoraggio e verifica della qualità interlaboratorio**, mediante programmi di audit e controlli di conformità ai protocolli nazionali;
4. **raccolta e gestione dei dati analitici**, al fine di alimentare database condivisi e contribuire alla ricerca applicata e alla sorveglianza epidemiologica.

³⁴ “Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR)”. (Rep. Atti n. 158/CSR).

È stato segnalato come i laboratori *Spoke*, invece, potrebbero essere strutture territoriali o ospedaliere con funzioni di primo livello, abilitate a condurre analisi routinarie o attività di *pre-screening* secondo protocolli standardizzati forniti dal centro *Hub*. Attraverso la connessione digitale e l'interoperabilità dei sistemi informativi, i risultati generati dai laboratori *Spoke* verrebbero automaticamente condivisi e validati a livello centrale, garantendo la tracciabilità dei processi e la coerenza dei dati a livello nazionale. Questo modello consentirebbe di ottimizzare le risorse economiche e professionali, evitando duplicazioni e rafforzando economie di scala.

La concentrazione delle analisi più complesse nei centri *Hub* permette di ridurre i costi complessivi di manutenzione e gestione della tecnologia, mantenendo al contempo elevati livelli di efficienza e qualità analitica. Dal punto di vista operativo, la costruzione della rete nazionale richiede la definizione di criteri di accreditamento omogenei per l'individuazione dei centri *Hub*, basati su parametri quali volume di attività, dotazione tecnologica, personale qualificato e capacità formativa.

Un elemento strategico del modello macro regionale *Hub & Spoke* è poi costituito dalla possibilità di **integrare le attività di laboratorio con i sistemi digitali nazionali**, in particolare con il Fascicolo Sanitario Elettronico e con l'Ecosistema Dati Sanitari. Ciò consentirebbe di centralizzare la raccolta dei dati derivanti dalla Spettrometria di Massa, generando evidenze utili per la programmazione sanitaria, la valutazione di outcome clinici e la ricerca scientifica.

In sintesi, la costituzione della rete nazionale per la Spettrometria di Massa rappresenta una leva di sistema per la modernizzazione della diagnostica clinica, poiché promuove la collaborazione interregionale, la formazione continua e la diffusione di standard condivisi. Questo modello consente di garantire uniformità di accesso alla tecnologia, valorizzare i centri di eccellenza già operativi e, al tempo stesso, assicurare una *governance* unitaria orientata alla qualità, all'efficienza e alla sostenibilità del sistema sanitario.

Capitolo 4.

Aspetti economici e revisione tariffaria

4.1 Analisi del quadro economico attuale

L'adozione e l'utilizzo della Spettrometria di Massa nella pratica clinica si inseriscono in un **contesto economico** caratterizzato da forti disomogeneità territoriali e da una complessa interazione tra innovazione tecnologica, sostenibilità finanziaria e programmazione sanitaria. Sebbene la tecnologia rappresenti uno degli strumenti diagnostici più avanzati e ad alto valore aggiunto disponibili oggi, la sua implementazione su scala nazionale è ancora ostacolata da limitazioni di natura economica e strutturale, che incidono sulla capacità dei laboratori di sostenerne i costi e di garantire una piena integrazione nei flussi assistenziali. Infatti, anche a seguito della più recente intesa³⁵, **l'attuale quadro tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) non risulta allineato ai costi reali delle analisi effettuate tramite Spettrometria di Massa.**

Ad oggi, sul versante tariffario, il monitoraggio terapeutico dei farmaci con metodiche cromatografiche è inquadrato nel codice 90.17.B con tariffa pari a 10,45 euro. Si segnala inoltre come per altre prestazioni quali il dosaggio degli analiti o lo *screening* delle sostanze d'abuso, le relative tariffe non siano specifiche rispetto alla tecnica utilizzata per il dosaggio, limitando le possibilità di promuovere la Spettrometria di Massa come metodologia "gold standard"³⁶.

Nell'ambito microbiologico, l'identificazione da coltura (metodiche comprensive di MALDI-TOF³⁷) è generalmente valorizzata con codici di identificazione batterica. In ambito neonatale, lo *screening* metabolico esteso (MS/MS) è incluso nei LEA ed è erogato gratuitamente su tutto il territorio nazionale in quanto prestazione obbligatoria. Per quanto concerne le esenzioni, lo SNE è privo di partecipazione alla spesa per previsione normativa.

³⁵ E.M, Arrivano i nuovi Lea: più screening, nuove tecnologie e ampliamento delle esenzioni, Quotidiano Sanità (23 ottobre 2025).

³⁶ Relazione metodologica per la definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica – Nomenclatore tariffario nazionale [[link](#)].

³⁷ Sepiashvili L, et al. Direct Detection of Monoclonal Free Light Chains in Serum by Use of Immunoenrichment-Coupled MALDI-TOF Mass Spectrometry. Clin Chem. 2019 Aug;65(8):1015-1022.

Le restanti prestazioni con Spettrometria di Massa seguono il regime generale di ticket ed esenzioni già previsto a livello nazionale e regionale (esenzioni per patologia cronica o rara, stato di trapianto, invalidità, reddito ed età). In **assenza di codifiche prestazionali specifiche**, la remunerazione e l'applicazione delle esenzioni relative alle prestazioni connesse all'utilizzo della Spettrometria di Massa risultano talora non coerenti con la complessità tecnica e con il valore aggiunto clinico della tecnologia.

Oltre alla componente tariffaria, è poi da considerare la barriera dei costi di *capital expenditure*. L'acquisizione di piattaforme automatizzate richiede investimenti in apparecchiature, adeguamenti ambientali e sistemi software. Tali costi sono tuttavia controbilanciati, nel medio periodo, da risparmi operativi legati all'automazione dei flussi, alla riduzione delle ripetizioni, alla capacità multiparametrica e alla diminuzione degli errori analitici, con ricadute positive sull'appropriatezza terapeutica e sui costi *downstream*.

D'altro canto, le analisi condotte a livello internazionale³⁸ confermano che l'integrazione della Spettrometria di Massa nei percorsi diagnostici di routine comporta un **impatto economico positivo sul sistema sanitario**: da un lato, riduce la spesa complessiva legata agli esami ripetuti o inconclusivi; dall'altro, migliora la qualità degli esiti clinici, diminuendo la durata delle degenze ospedaliere e il consumo di farmaci. In Italia, tuttavia, il potenziale ritorno economico della tecnologia non è ancora pienamente valorizzato, anche per la mancanza di un sistema di misurazione strutturato dei costi e dei benefici associati.

A ciò si aggiunge la **disparità di risorse tra Regioni**, che determina un'adozione non uniforme della tecnologia e amplifica le differenze territoriali in termini di accesso, sostenibilità, qualità e capacità di innovazione. Le Regioni con maggiori disponibilità economiche e strutture di riferimento consolidate tendono ad assorbire più rapidamente l'innovazione, mentre i territori con risorse limitate restano ancorati a modelli diagnostici tradizionali, meno efficienti ma economicamente più sostenibili nel breve termine.

Per tali ragioni, emerge come il quadro economico attuale necessiti di strumenti di *governance* finanziaria e programmazione sanitaria capaci di sostenere l'innovazione diagnostica in modo equilibrato. La revisione del nomenclatore tariffario nazionale, il riconoscimento di finanziamenti dedicati alla diagnostica avanzata e l'introduzione di modelli

³⁸ Uzuriaga M, Guillén-Grima F, Rua M, Leiva J, Yuste JR. Accelerated Bacterial Identification with MALDI-TOF MS Leads to Fewer Diagnostic Tests and Cost Savings. *Antibiotics* (Basel). 2024 Dec 2;13(12):1163.

di valutazione economica basati sul *value-based healthcare (VBHC)*³⁹ rappresentano passi fondamentali per assicurare che la Spettrometria di Massa venga riconosciuta non come un costo aggiuntivo, ma come un investimento strutturale in qualità, sicurezza e sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. In questa prospettiva, una valutazione accurata del quadro economico deve tener conto non solo del costo immediato della tecnologia, ma soprattutto del valore complessivo generato in termini di riduzione delle spese sanitarie evitabili, miglioramento della qualità delle cure e aumento dell'efficienza dei processi diagnostici e terapeutici.

4.2 Proposta di revisione del nomenclatore tariffario

Alla luce delle criticità evidenziate, la **revisione del nomenclatore tariffario nazionale** rappresenterebbe un passaggio imprescindibile per consentire la piena valorizzazione della Spettrometria di Massa nel contesto dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e garantire la sostenibilità della sua applicazione clinica su scala nazionale. L'obiettivo non è soltanto quello di aggiornare le tariffe in funzione dei costi reali di gestione, ma di introdurre un modello di remunerazione dinamico e basato sul valore, capace di riconoscere l'impatto clinico, organizzativo ed economico della tecnologia. In questo senso, si intende articolare la proposta di revisione lungo i seguenti tre assi principali.

- **Adeguamento economico delle tariffe presenti connesse all'utilizzo della Spettrometria.** Il primo livello di intervento riguarda la ridefinizione delle tariffe di rimborso per le prestazioni già incluse nei LEA eseguite tramite Spettrometria di Massa. È necessario stabilire un coefficiente correttivo che tenga conto del costo effettivo della tecnologia, comprendendo la manutenzione delle apparecchiature, l'uso dei materiali certificati IVDR, la formazione del personale e i costi legati alla gestione dei dati e ai controlli di qualità. L'adeguamento dovrebbe avvenire attraverso un processo condiviso tra Ministero della Salute, Regioni, AGENAS e società scientifiche di riferimento, in modo da garantire uniformità e trasparenza nella definizione dei nuovi valori tariffari.

- **Introduzione di codici prestazionali dedicati.** Un secondo intervento consiste nella creazione di codifiche specifiche nel nomenclatore nazionale per le prestazioni eseguite con Spettrometria di Massa, distinguendole dalle analisi effettuate con metodiche convenzionali

³⁹ Porter ME & Teisberg EO, Redefining Health Care. Creating Positive-Sum Competition to Deliver Value, Harvard Business School Press, 2006.

come nel caso degli attuali codici per il dosaggio degli ormoni steroidei. Tale differenziazione è fondamentale per riconoscere il valore tecnico-scientifico della metodica e per consentire un monitoraggio puntuale dei volumi e dei costi associati. L'introduzione di codici dedicati consentirebbe inoltre di raccogliere dati utili alla programmazione sanitaria e alla valutazione dell'impatto economico della tecnologia, promuovendo l'evoluzione verso un sistema di rimborso più equo e basato sull'evidenza.

- **Valorizzazione del valore clinico e dell'impatto sistemico.** La revisione tariffaria deve andare oltre il mero adeguamento economico e riconoscere il valore della Spettrometria di Massa in termini di miglioramento della qualità diagnostica, riduzione degli errori clinici e ottimizzazione dei percorsi terapeutici. In quest'ottica, l'adozione di un modello di rimborso ispirato ai principi VBHC⁴⁰ consentirebbe di correlare il finanziamento alla *performance* clinica e all'effettivo beneficio per il paziente e per il sistema sanitario. Ciò comporterebbe l'introduzione di indicatori di *outcome* (ad esempio: accuratezza analitica, riduzione delle ripetizioni, impatto sugli esiti clinici) come parametri di valutazione per l'allocazione delle risorse.

In generale, dal punto di vista metodologico, **la revisione dovrebbe basarsi su un processo di valutazione tecnico-economica che consideri sia i costi diretti e indiretti, sia il valore generato in termini di appropriatezza clinica, sicurezza del paziente e sostenibilità a lungo termine.** Tale approccio, già sperimentato in ambito farmaceutico e tecnologico, può rappresentare un modello efficace per la diagnostica avanzata, promuovendo un uso più razionale delle risorse pubbliche.

4.3 Evidenze cliniche ed economiche

La revisione del modello tariffario e l'integrazione strutturale della Spettrometria di Massa nel Servizio Sanitario Nazionale devono poggiare su un solido insieme di **evidenze cliniche ed economiche**, che ne dimostrino l'efficacia, il valore aggiunto e la sostenibilità nel medio-lungo periodo. Negli ultimi anni, un crescente numero di studi scientifici, esperienze nazionali e analisi di impatto sanitario⁴¹ hanno confermato come la Spettrometria di Massa

⁴⁰ Ibidem.

⁴¹ Zhou S, Xiao D, Huang Z, Weng J, Luo B, Chen Y. Cost-effectiveness analysis of tandem mass spectrometry compared to fluorescence analysis for screening neonatal genetic metabolic diseases. BMC Health Serv Res. 2025 Feb 18;25(1):272.

non rappresenti semplicemente un'innovazione tecnologica, ma una leva strategica per il miglioramento della qualità diagnostica, dell'appropriatezza terapeutica e dell'efficienza del sistema sanitario.

Sotto il profilo **clinico**, la Spettrometria di Massa ha dimostrato un vantaggio comparativo rispetto alle metodiche tradizionali in termini di **accuratezza analitica, sensibilità e specificità**, consentendo di ridurre il numero di falsi positivi e negativi e migliorando così la sicurezza delle decisioni mediche.

Nelle aree della trapiantologia, dell'endocrinologia, della farmacologia clinica e dell'infettivologia, la tecnologia si è affermata come *gold standard* diagnostico per il monitoraggio terapeutico dei farmaci e la quantificazione di biomolecole complesse. Ad esempio, nel monitoraggio degli immunosoppressori post-trapianto, l'uso della spettrometria consente una calibrazione più precisa delle dosi, riducendo gli episodi di rigetto e gli eventi avversi da sovradosaggio.

In ambito infettivologico, il monitoraggio plasmatico degli antibiotici attraverso Spettrometria di Massa consente un impiego più razionale e tempestivo delle terapie, contribuendo in modo diretto al contrasto dell'antibiotico-resistenza, una delle principali sfide sanitarie globali⁴².

Anche nei contesti di endocrinologia e pediatria, gli studi comparativi⁴³ hanno evidenziato l'elevata affidabilità della tecnologia nella misurazione degli ormoni steroidei e nella diagnosi precoce delle malattie metaboliche ereditarie, riducendo sensibilmente i tempi diagnostici e migliorando la prognosi.

Tali benefici clinici si traducono in un impatto diretto sulla qualità di vita del paziente, garantendo diagnosi tempestive, percorsi terapeutici personalizzati e una riduzione delle complicanze correlate.

⁴² Uzuriaga M, et al. (2024), op. cit.

⁴³ Zhou S, et al. (2025), op. cit.

Dal punto di vista **economico**, la letteratura e le esperienze internazionali⁴⁴, così come gli esperti del Gruppo di Lavoro, convergono nell'evidenziare come la Spettrometria di Massa, pur comportando un investimento iniziale più elevato, generi risparmi significativi nel medio periodo, grazie a:

1. Riduzione del numero di esami ripetuti o inconclusivi, con conseguente abbattimento dei costi diretti di laboratorio;
2. Diminuzione delle giornate di degenza ospedaliera e dei costi legati a trattamenti impropri;
3. Miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e ottimizzazione dell'uso dei farmaci;
4. Riduzione degli eventi avversi e dei costi correlati alla gestione delle complicanze cliniche.

L'automazione completa e la tracciabilità dei flussi hanno determinato **una riduzione degli errori umani e un miglioramento dell'affidabilità dei risultati**, con un impatto positivo misurabile sulla qualità complessiva dei percorsi diagnostico-terapeutici⁴⁵. Un ulteriore elemento di valore riguarda la possibilità di quantificare il ritorno sull'investimento generato dall'introduzione della Spettrometria di Massa. Le analisi condotte⁴⁶ indicano che, a fronte di un investimento iniziale più elevato, **la tecnologia consente un recupero dei costi in 3–5 anni**, grazie all'efficienza operativa e alla riduzione dei costi *downstream*. A livello di sistema, tale approccio si traduce in una maggiore sostenibilità del SSN e in una redistribuzione più razionale delle risorse sanitarie.

Infine, la **disponibilità di dati *real-world*** derivanti dai centri di riferimento e dai laboratori ospedalieri che utilizzano la tecnologia potrà alimentare analisi di impatto continuative, integrando indicatori clinici ed economici e contribuendo alla definizione di modelli predittivi di sostenibilità. In questa prospettiva, la Spettrometria di Massa si conferma come una tecnologia a elevato valore sistemico, in grado di produrre benefici clinici misurabili, risparmi economici e un miglioramento complessivo dell'efficienza e dell'equità del sistema sanitario.

⁴⁴ Ibidem.

⁴⁵ Technology Networks. (2015). Education and expense: The barriers to mass spectrometry in clinical laboratories? Pubblicato online il 12 ottobre.

⁴⁶ Tufel, G. (2015). Mass Spec in clinical spaces: How MALDI-TOF MS is revolutionizing micro-labs. Op. cit.

Conclusioni

La Spettrometria di Massa si configura oggi come una delle tecnologie più avanzate e strategiche per la medicina di laboratorio, capace di coniugare accuratezza diagnostica, efficienza operativa e sostenibilità economica. La sua introduzione nei processi clinici non rappresenta soltanto un'evoluzione strumentale, ma una trasformazione strutturale del paradigma diagnostico, orientata alla medicina di precisione e alla gestione sostenibile delle risorse sanitarie. Tuttavia, affinché il suo potenziale possa tradursi in valore reale per il Servizio Sanitario Nazionale, è necessario **un intervento coordinato di governance e programmazione economica**. Essa non deve essere considerata un'innovazione di nicchia, ma una tecnologia strategica di sistema, destinata a ridefinire la diagnostica clinica in chiave di precisione, equità e sostenibilità. La sua valorizzazione richiede una visione politica e istituzionale condivisa, capace di integrare innovazione tecnologica, formazione professionale e pianificazione economica.

Il presente *Policy Paper* intende pertanto restituire una visione sistemica della Spettrometria di Massa, attorno alla quale si sviluppano le seguenti raccomandazioni operative:

1. **Istituire una rete di laboratori organizzata secondo il modello macro regionale Hub & Spoke**, in cui i centri di eccellenza garantiscano supporto analitico, formativo e di qualità ai laboratori territoriali. Tali centri disporranno di requisiti tecnologici, organizzativi e professionali ben definiti, capaci di assicurare concentrazione dell'*expertise*, elevati standard di *performance* e tracciabilità. L'obiettivo è promuovere una diffusione omogenea e strutturata della tecnologia sul territorio, evitando disomogeneità di accesso.
2. **Definire un quadro normativo e tecnico nazionale per la qualità e la sicurezza**, con un sistema integrato di controlli interni ed esterni coordinato da società scientifiche ed enti di riferimento nazionali per garantire uniformità e tracciabilità dei risultati. Tale quadro dovrà includere metodologie condivise, parametri di accreditamento e indicatori di *performance*, al fine di garantire un'implementazione coerente e controllata della Spettrometria di Massa nei contesti clinici.
3. **Rafforzare la formazione accademica e professionale**, attraverso moduli specifici sulla Spettrometria di Massa nei corsi di laurea, nelle scuole di specializzazione e

promuovendo percorsi di formazione continua per il personale tecnico e clinico, anche attraverso network di collaborazione tra università, società scientifiche e industria diagnostica. Risulta essenziale sviluppare competenze integrate che comprendano sia aspetti teorici e operativi, sia interpretativi, in modo da promuovere l'uso appropriato e consapevole della tecnologia nella pratica quotidiana da parte degli operatori clinici.

4. **Integrare i risultati spettrometrici nei sistemi informativi di laboratorio**, promuovendo al contempo l'utilizzo di standard internazionali per assicurare l'interoperabilità dei dati e la definizione di modelli per la standardizzazione dei processi di refertazione, mirati a fornire dati di qualità a operatori specifici. La digitalizzazione dei flussi e il rafforzamento dell'integrazione con il sistema sanitario nazionale rappresentano condizioni abilitanti per il consolidamento delle metodiche spettrometriche, in un'ottica di efficienza operativa.
5. **Adeguare le tariffe delle prestazioni specialistiche ambulatoriali connesse all'uso della Spettrometria di Massa, ai costi effettivi e al valore clinico della tecnologia**, introducendo codici prestazionali dedicati per distinguere le analisi eseguite con Spettrometria di Massa dalle metodiche tradizionali, consentendo una corretta valorizzazione della tecnologia a fronte del suo valore aggiunto e un monitoraggio economico accurato. L'allineamento tariffario dovrà tenere conto delle risorse professionali impiegate e del valore aggiunto derivante dall'utilizzo della tecnologia nelle pratiche cliniche, al fine di garantire sostenibilità, appropriatezza e tracciabilità delle prestazioni rimborsate.

L'attuazione delle raccomandazioni delineate in questo documento consentirà di consolidare la Spettrometria di Massa in quanto "gold standard" delle metodiche diagnostiche, promuovendo al contempo un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, una gestione più efficiente delle risorse pubbliche e una modernizzazione strutturale sostenibile del Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjøvall F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA; Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1127-1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1. Epub 2020 May 7. PMID: 32383061; PMCID: PMC7223855.
- Adaway JE, Keevil BG, Owen LJ. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2015 Jan;52(Pt1):18-38. doi: 10.1177/0004563214557678. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25313226.
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem.* 2003 Nov;49(11):1797-817. doi: 10.1373/clinchem.2003.022178. PMID: 14578311.
- Direttiva 98/79/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio. (27 ottobre 1998). Relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro. [[link](#)]
- E.M (2025), *Arrivano i nuovi Lea: più screening, nuove tecnologie e ampliamento delle esenzioni*, Quotidiano Sanità, pubblicato online il 23 ottobre. [[link](#)]
- Fornari MC, Sarto A, Berardi VE, Martínez MA, Rocha MG, Pasqualini S, Diez RA. Effect of ovarian hyper-stimulation on blood lymphocyte subpopulations, cytokines, leptin and nitrite among patients with unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Dec;48(6):394-403. doi: 10.1034/j.1600-0897.2002.01128.x. PMID: 12607776.
- Gazzetta Ufficiale n. 214. (14 settembre 1996). Nomenclatore tariffario nazionale delle prestazioni di laboratorio – Edizione precedente all’aggiornamento dei LEA [[link](#)]

- Hoofnagle AN, Wener MH. The fundamental flaws of immunoassays and potential solutions using tandem mass spectrometry. *J Immunol Methods*. 2009 Aug 15;347(1-2):3-11. doi: 10.1016/j.jim.2009.06.003. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19538965; PMCID: PMC2720067.
- Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, Collins CD, Nagel JL. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(9):1237-45. doi: 10.1093/cid/cit498. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23899684.
- ISO 14971. (s.d.). Medical devices – Application of risk management to medical devices [[link](#)]
- Kolaitis NA, Calabrese DR, Ahearn P, Venado A, Florez R, Lei HL, Isaak K, Henricksen E, Martinez E, Chong T, Shah RJ, Leard LE, Kleinhenz ME, Golden J, De Marco T, Greenland JR, Kukreja J, Hays SR, Blanc PD, Singer JP. Tacrolimus trough monitoring guided by mass spectrometry without accounting for assay differences is associated with acute kidney injury in lung transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Dec 2;76(24):2019-2027. doi: 10.1093/ajhp/zxz243. PMID: 31696925; PMCID: PMC7170730.
- McShane AJ, Bunch DR, Wang S. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants by liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2016 Feb 15;454:1-5. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.027. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26721314.
- Morelli, L (2025), *Spettrometria di Massa, più performante grazie a una selezione high-tech*. Farmacia Ospedaliera. Pubblicato online il 29 aprile, [[link](#)].
- Porter ME & Teisberg EO, *Redefining Health Care. Creating Positive-Sum Competition to Deliver Value*, Harvard Business School Press, 2006.
- Rankin-Turner S, Heaney LM. Mass spectrometry in the clinical laboratory. A short journey through the contribution to the scientific literature by CCLM. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Oct 26;61(5):873-879. doi: 10.1515/cclm-2022-0984. PMID: 36282951.
- Rappold BA. Review of the Use of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in Clinical Laboratories: Part I-Development. *Ann Lab Med*. 2022 Mar 1;42(2):121-140. doi: 10.3343/alm.2022.42.2.121. PMID: 34635606; PMCID: PMC8548246.

- Rauh M. Steroid measurement with LC-MS/MS in pediatric endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25;301(1-2):272-81. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.007. Epub 2008 Oct 19. PMID: 19007847.
- Redazione Pianeta Salute Online (2025), *A Torino arriva la Spettrometria di Massa automatizzata: diagnosi più veloci e terapie su misura.* Pubblicato il 14 aprile. [[link](#)]
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio. (27 aprile 2016). Relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali (GDPR). [[link](#)]
- Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio. (5 aprile 2017). Relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione. [[link](#)]
- Regolamento (UE) 2025/327 del Parlamento Europeo e del Consiglio. (11 febbraio 2025). Sullo spazio europeo dei dati sanitari e che modifica la direttiva 2011/24/UE e il regolamento (UE) 2024/2847. [[link](#)]
- “Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR)”. (Rep. Atti n. 158/CSR). [[link](#)]
- Ruoppolo M, Malvagia S, Boenzi S, Carducci C, Dionisi-Vici C, Teofoli F, Burlina A, Angeloni A, Aronica T, Bordugo A, Bucci I, Camilot M, Carbone MT, Cardinali R, Carducci C, Cassanello M, Castana C, Cazzorla C, Ciatti R, Ferrari S, Frisso G, Funghini S, Furlan F, Gasperini S, Gragnaniello V, Guzzetti C, La Marca G, La Spina L, Lorè T, Meli C, Messina M, Morrone A, Nardecchia F, Ortolano R, Parenti G, Pavanello E, Pieragostino D, Pillai S, Porta F, Righetti F, Rossi C, Rovelli V, Salina A, Santoro L, Sauro P, Schiaffino MC, Simonetti S, Vincenzi M, Tarsi E, Uccheddu AP. Expanded Newborn Screening in Italy Using Tandem Mass Spectrometry: Two Years of National Experience. *Int J Neonatal Screen.* 2022 Aug 9;8(3):47. doi: 10.3390/ijns8030047. PMID: 35997437; PMCID: PMC9397032.
- Sepiashvili L, Kohlhagen MC, Snyder MR, Willrich MAV, Mills JR, Dispenzieri A, Murray DL. Direct Detection of Monoclonal Free Light Chains in Serum by Use of Immunoenrichment-Coupled MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Clin Chem.* 2019 Aug;65(8):1015-1022. doi: 10.1373/clinchem.2018.299461. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31171529.

- Technology Networks. (2015). *Education and expense: The barriers to mass spectrometry in clinical laboratories?* Pubblicato online il 12 ottobre [[link](#)]
- Tufel, G. (2015). *Mass Spec in clinical spaces: How MALDI-TOF MS is revolutionizing micro-labs*. Clinical Laboratory Products. Pubblicato online il 4 febbraio [[link](#)].
- UNI CEI EN ISO/IEC 17025. (2000). Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura. [[link](#)]
- UNI EN ISO 15189. (2023). Laboratori medici – Requisiti riguardanti la qualità e la competenza. [[link](#)]
- Uzuriaga M, Guillén-Grima F, Rua M, Leiva J, Yuste JR. Accelerated Bacterial Identification with MALDI-TOF MS Leads to Fewer Diagnostic Tests and Cost Savings. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Dec 2;13(12):1163. doi: 10.3390/antibiotics13121163. PMID: 39766553; PMCID: PMC11672624.
- Zhou S, Xiao D, Huang Z, Weng J, Luo B, Chen Y. Cost-effectiveness analysis of tandem mass spectrometry compared to fluorescence analysis for screening neonatal genetic metabolic diseases. *BMC Health Serv Res*. 2025 Feb 18;25(1):272. doi: 10.1186/s12913-025-12419-z. PMID: 39966918; PMCID: PMC11837304.

