

Der Beginn einer neuen Ära in der Massenspektrometrie: **cobas®** Mass Spec

November 2025



Die Herausforderung: Massenspektrometrie heute

Der medizinische und klinische Bedarf für die Massenspektrometrie besteht seit Langem.

Von 2008 bis 2018 hat sich die Zahl der Publikationen im Zusammenhang mit Massenspektrometrie verdreifacht.¹ Die Literatur berichtet zudem von einem konsistenten Anstieg an Proben, die mit Massenspektrometrie getestet werden, über die letzten Jahre.²⁻⁴

Der Hauptgrund für diese Veränderung ist, dass es bei Standardtestmethoden wie der Immunologie und klinischen Chemie Limitationen gibt. Für bestimmte Patientenkohorten bietet die Flüssigchromatographie in Kombination mit der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) eine bessere analytische Sensitivität und eine bessere Spezifität und/oder Genauigkeit, während sie gleichzeitig weniger durch Matrixeffekte, Interferenzen oder Kreuzreaktivität beeinflusst wird.⁵

LC-MS/MS hat sich somit zu einer weltweit verbreiteten Technologie in klinischen Referenzlaboren entwickelt und wird seit einiger Zeit auch in einigen Krankenhäusern und regionalen klinischen Laboren eingesetzt.⁴

Die Massenspektrometrie ist in der klinischen und akademischen Forschung gut etabliert und wird vorwiegend in den folgenden Bereichen eingesetzt: Medikamentenspiegelmessung (TDM), Drogenmissbrauchstests (DAT), Neugeborenen-Screening, Endokrinologie, kleine Moleküle, Vitamine, Peptide und Proteinmarker. Die Massenspektrometrie ist für komplexe und anspruchsvolle Referenzmethoden bekannt. Insgesamt findet sich die Massenspektrometrie heute in separaten, spezialisierten Testbereichen der Labore, aber es gibt Hürden, die verhindern, dass mehr Labore Massenspektrometrie im Routinebetrieb einsetzen. Zwei der größten Herausforderungen bestehen darin, dass der Prozess zeitaufwendig sein kann und eine hohe Expertise erfordert, um erfolgreich durchgeführt zu werden.

Typische Schwächen der bestehenden Massenspektrometrie-Lösungen wurden bereits 2018 von Vogeser & Zhang beschrieben.⁵

- Hohe Komplexität der Instrumente
- Hardware und Software sind für hochspezialisierte Forschungslabors konzipiert, aber nicht für die klinische Routinediagnostik
- Fehlende automatisierte Lösungen von der Probenvorbereitung über die Probenanalyse bis zum Ergebnisbericht
- Schlechte Integration der Massenspektrometrie in Laborinformationssysteme
- Bedienung und Fehlerbehebung von Instrumenten, die hoch qualifiziertes Personal erfordern
- Schlechte Standardisierung zwischen Geräten und Verwendung von vielen verschiedenen Assays in den Laboren
- Lange Turnaround-Zeiten, die für die Notfallversorgung nicht geeignet sind
- Komplexe Datenverarbeitung



Es gibt Limitationen bei den Standardtestmethoden wie der Immunologie und der klinischen Chemie.

Eine der größten Schwächen, die lange Turnaround-Zeit, ist auf den typischerweise erforderlichen Batch-Modus zurückzuführen. Bei komplexeren Analyten können bei langen Trennverfahren mittels Flüssigchromatographie nur wenige Proben verarbeitet werden. Darüber hinaus gibt es bei technischen Problemen keine geeigneten Servicekonzepte für einen Betrieb in der Routine.

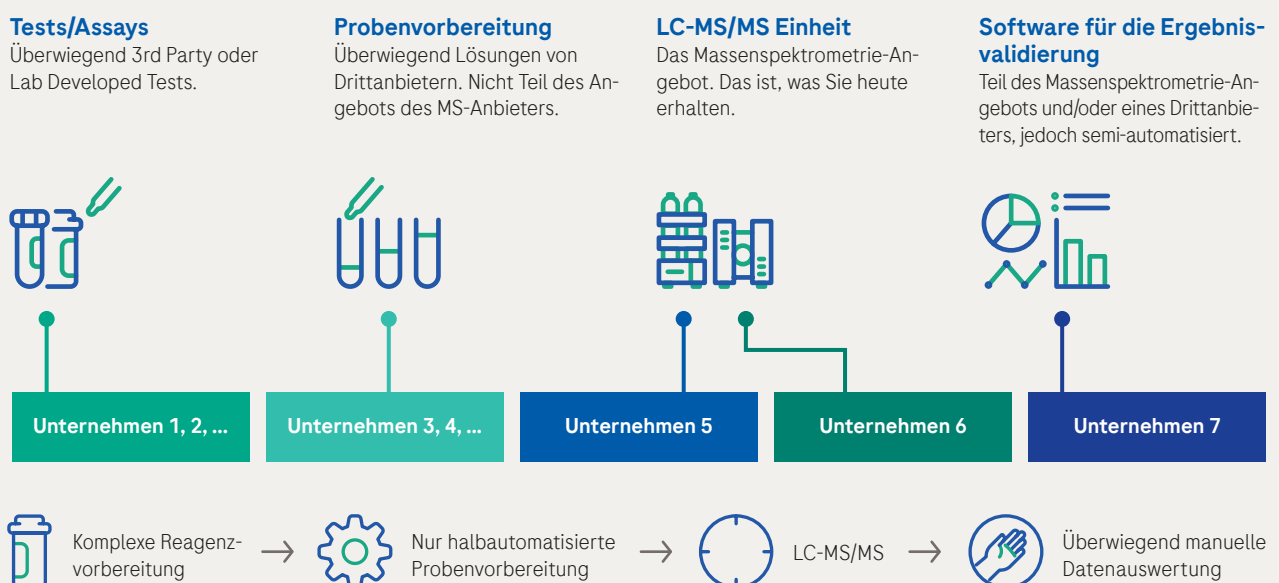
Da es keinen Anbieter für eine vollständige Lösung gibt, müssen Labore in der Regel mit zahlreichen verschiedenen Unternehmen interagieren, um alles zu erhalten, was für die Massenspektrometrie erforderlich ist. In den komplexesten Fällen müssen die Labore mit bis zu sieben Anbietern zusammenarbeiten, um alle erforderlichen Materialien und Dienstleistungen bereitzustellen (siehe Abbildung 1).

Verschiedene Anbieter müssen möglicherweise einbezogen werden, um folgende Komponenten abzudecken:

- Kommerziell erhältliche Reagenzien für Kalibratoren und Qualitätskontrolle (QC) oder Referenzmaterial für die in-house Herstellung von Kalibrator- und QC-Material
- Reagenzien und Verbrauchsmaterialien für die Probenvorbereitung und mobile Phase des LC-Systems
- Semi-automatisierte Lösungen zur Probenvorbereitung
- Instrumente für Flüssigchromatographie (LC) und Massenspektrometrie (MS), die in der Regel vom gleichen Anbieter bezogen werden
- Softwarelösungen zur halbautomatischen Ergebnisinterpretation und -validierung

Abbildung 1:

Eine Herausforderung für die Massenspektrometrie-Testung heutzutage ist das Fehlen eines Total Solution Providers



Die Vision: Die Zukunft der Massenspektrometrie

Die Vision für die Zukunft der Massenspektrometrie-Lösungen ist klar und wird seit vielen Jahren in Publikationen beschrieben. Im Jahr 2015 hatte Zhang & Rockwood die Vision, Massenspektrometrie zu einer vollständig automatisierten Hochdurchsatzplattform zu entwickeln, die im Random Access Verfahren kontinuierlich betrieben werden kann.

Die Autoren stellten sich vor, dass eine „automatisierte Massenspektrometrie-Plattform in Zukunft entweder ein eigenständiges Standmodell sein oder zusammen mit Analysegeräten für die klinisch chemische Analytik, Hämatologie, Gerinnungsanalysegeräte und anderen in das Zentrallabor integriert werden kann“.⁶

Stone & Fitzgerald hat diese Vision der zukünftigen Massenspektrometrie im Jahr 2018 weiter präzisiert: „Ein solches System hätte ähnlich einfache Bedienungen wie automatisierte Analysegeräte für die klinische Chemie - Random Access Workflows, minimale Ausfallzeiten,

24/7 Service und Support sowie validierte und gebrauchsfertige Reagenzien und Kalibratoren, die vom Anbieter geliefert werden. Diese Systeme würden keine spezialisierten Fertigkeiten der Endnutzer für den Betrieb benötigen und über eine Probennahme und Software verfügen, die eine Integration zur Nachverfolgung von Systemen zusammen mit ASTM/HL7-Schnittstellen zu Laborinformationssystemen ermöglichen.“⁷



Als logische Konsequenz der vorgestellten automatisierten Lösungen, die in routinemäßige Laborautomationssysteme integriert werden könnten, prognostizierten Greaves et al. in 2019 eine zunehmende Zahl der klinischen Labore, die Massenspektrometrie-Tests einführen, insbesondere in den Bereichen Endokrinologie und Drogentests.¹



Zhang und Rockwood hatten die Vision, die Massenspektrometrie zu einer vollständig automatisierten Hochdurchsatzplattform zu entwickeln, die im Random Access Verfahren kontinuierlich betrieben werden kann.



Die Antwort: Roches Vision von **cobas**[®] Mass Spec

Die oben genannten Visionen werden durch die **cobas**[®] Mass Spec Lösung in die Realität umgesetzt. Roche Diagnostics investiert in die Entwicklung einer Lösung für die klinische Massenspektrometrie, die konform zu den IVD-Vorschriften ist, unerfüllte Bedürfnisse adressiert und Antworten auf die aktuellen Herausforderungen der klinischen Massenspektrometrie liefert:

- **Vollautomatisierung*** von der Probenvorbereitung bis zur Ergebnisinterpretation im Random Access Modus
- **Nahtlose Integration** in die klinische Chemie, Immunologie und darüber hinaus über **cobas**[®] **pro** integrated solutions
- **Hoher Durchsatz** von bis zu 100 Injektionen/Stunde, um den Anforderungen des Zentrallabors an schnelle und vorhersagbare Turnaround-Zeiten gerecht zu werden
- **Ein breites Assay-Menü** von über 40 Analyten, konsolidiert auf einer einzigen Plattform

Der **cobas**[®] Mass Spec Analyzer, der als **cobas**[®] i 601 Analysemodul bezeichnet wird, wurde entwickelt, um eine komplexe Technologie in einen integralen Bestandteil der klinischen Routinetesting zu verwandeln. Es ist als Gesamtlösung von der Probe bis zum Ergebnis für die klinische Massenspektrometrie konzipiert und umfasst die folgenden Elemente, wie in Abbildung 2 dargestellt:

- Gebrauchsfertige Reagenzkassetten mit demselben Design wie die geschätzten **cobas**[®] c und **cobas**[®] e Reagenzpacks
- Eine automatisierte Probenvorbereitung basierend auf paramagnetischen Partikeln, die eine effiziente Probenaufräumung gewährleistet
- Vollautomatisierte Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie mit dem **cobas**[®] „Look and Feel“
- Vollautomatisierte Datenverarbeitung, automatisierte Ergebniserstellung und Ergebnisflagging, um die manuelle Analytenquantifizierung zu ersetzen
- Integration in **cobas**[®] **pro** integrated solutions für die Anbindung in das Zentrallabor

* Manuelle Probenvorbereitung ist für bestimmte Tests weiterhin erforderlich, z. B. für Immunsuppressiva und freie Arzneistoffe.

Abbildung 2:
cobas[®] Mass Spec Lösung, eine „sample-to-result“-Gesamtlösung für klinische Massenspektrometrie-Tests

Gebrauchsfertige Reagenzien



Beladung im laufenden Betrieb

Integration



Anbindung an das Zentrallabor



Probenaufreinigung



Basierend auf paramagnetischen Partikeln

Analyten-Trennung



Flüssigchromatographie

Analyten-Detektion



Massenspektrometer



Analyten-Quantifizierung
Automatisierte Datenverarbeitung



Ergebniserstellung und Flagging

Die Zukunft: **cobas**[®] Mass Spec

Hier sind einige Beispiele, wie **cobas**[®] Mass Spec klinischen Laboren eine Reihe von Vorteilen bieten kann:

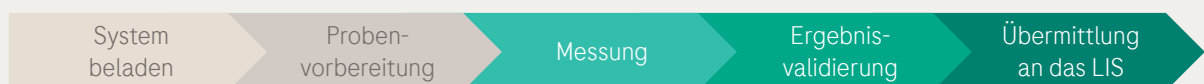
Vollautomatisierte Massenspektrometrie-Tests können dazu beitragen, die Effizienz des Labor-Workflows zu erhöhen und menschliche Fehler zu reduzieren

cobas[®] Mass Spec bietet eine vollautomatisierte Lösung* von der Probenvorbereitung bis zur Ergebniserstellung. Nach der Vorbereitung des Systems besteht die einzige Aufgabe für einen Labormitarbeiter darin, die Proben in das Analysegerät zu laden. Das System führt die Probenvorbereitung, Trennung und Detektion automatisch durch, validiert die Ergebnisse und übergibt diese schließlich an das Laborinformationssystem (LIS).

Wie in Abbildung 3 gezeigt, verringert dies das Potenzial für menschliche Fehler sowie manuelle Tätigkeiten. Dies wiederum ermöglicht eine Verbesserung der Gesamteffizienz des Workflows.⁶

Abbildung 3:

Vollautomatisierte Massenspektrometrie ermöglicht es, Zeit und Ressourcen zu sparen



Vollautomatisierte Lösung



Reduktion menschlicher Fehler



Reduktion der hands-on Zeit



Kürzere Turnaround-Zeit

* Manuelle Probenvorbereitung ist für bestimmte Tests weiterhin erforderlich, z. B. für Immunsuppressiva und freie Arzneistoffe.

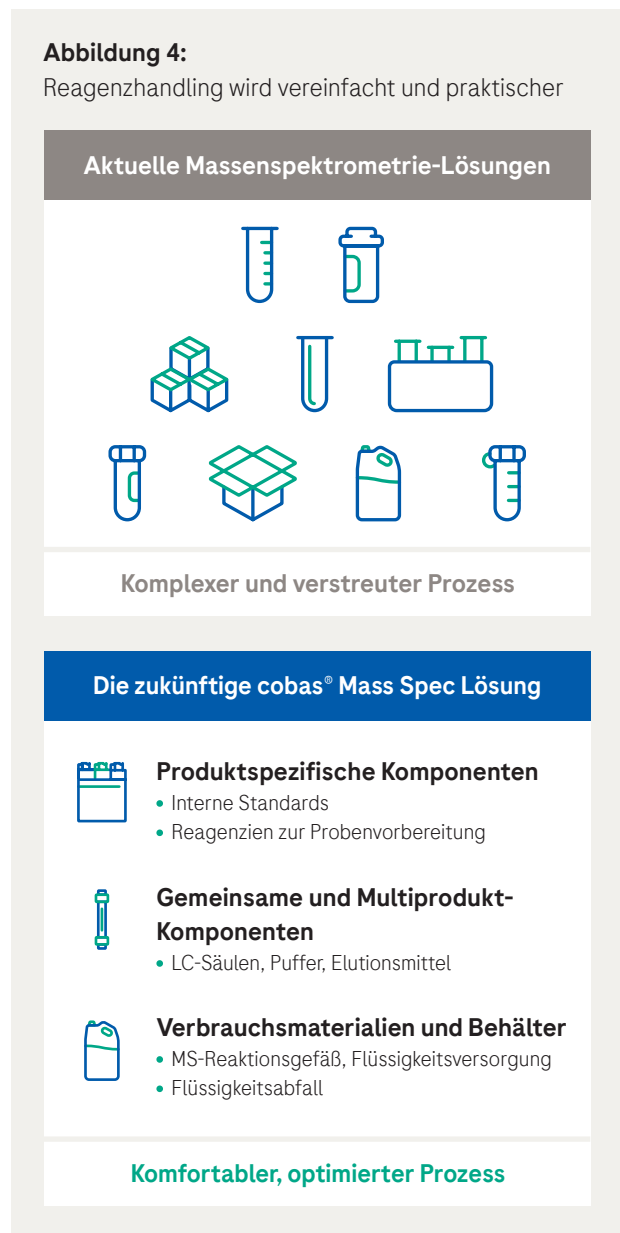
Komfortable und vereinfachte Handhabung der Reagenzien kann Arbeitszeit einsparen

Bei den aktuellen Massenspektrometrie-Angeboten kann die Reagenz Vorbereitung ein komplexer Prozess sein. Reagenzien sind in der Regel nicht gebrauchsfertig (z. B. müssen interne Standards und mobile Phasen vorbereitet werden). Zusätzlich sind entsprechende Chemiekennntnisse und ein geeignetes Labor erforderlich.

Mit **cobas**® Mass Spec wird ein optimiertes Reagenzkonzept angeboten, das eine schnelle und unkomplizierte Handhabung ermöglicht. Dadurch wird das Laborpersonal entlastet und das Risiko menschlicher Fehler minimiert. Produktspezifische Reagenzien sowie Multianalyt-Reagenzien werden in leicht handhabbaren Reagenzienpackungen oder -behältern geliefert, wie in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4:

Reagenzhandling wird vereinfacht und praktischer





cobas® Mass Spec ist als Lösung konzipiert, die konform zu den IVD-Vorschriften ist und den gesamten Arbeitsablauf abdeckt

Eine vollautomatisierte IVD-Lösung spart Validierungsaufwand

Derzeit müssen bei der Entwicklung und Validierung von LC-MS/MS-basierten Methoden verschiedene Schritte in Betracht gezogen und Richtlinien befolgt werden, um sie zu validieren. Diese sind zeitaufwendig und erfordern hohe Fachkenntnisse, die das Laborpersonal zusätzlich belasten können.^{8,9}

cobas® Mass Spec ist als Lösung konzipiert, die konform zu den IVD-Vorschriften ist und den gesamten Arbeitsablauf abdeckt, einschließlich der Instrumentation, Software und Reagenzien. Performancedaten werden auf Assay-Methodenblättern bereitgestellt, die auf vielen internen Versuchen sowie internen und externen Validierungs- und Verifizierungsdaten basieren. Die Experten für Massenspektrometrie werden von dem aufwändigen Prozess der Testentwicklung befreit und können sich auf exotischere Methoden, die in sich schnell verändernden Umgebungen wie der Drogenanalytik eingesetzt werden, konzentrieren.



Mit der **cobas® Mass Spec** Lösung wird Random Access in die Welt der massenspektrometrischen Testung eingeführt

Mit einem Analysegerät im Random Access Betrieb können Patientenergebnisse früher bereitgestellt werden

Mit der **cobas® Mass Spec** Lösung wird Random Access in die Welt der massenspektrometrischen Testung eingeführt. Üblicherweise müssen Benutzer sowohl die Geräteeinstellungen ändern als auch die Reagenzien und Säulen tauschen, um eine bestimmte Applikation ausführen zu können. Wenn zu einer anderen Applikation gewechselt wird, muss das System umgebaut werden. Das bedeutet, dass das System derzeit auf Testung im Batch Mode beschränkt ist, was zeitaufwendig und ineffizient ist.¹⁰

cobas® Mass Spec erlaubt das Laden und Prozessieren von Proben, sobald diese im Labor eintreffen. Es ist kein Testen im Batch Mode erforderlich, wodurch sowohl die Effizienz als auch die Flexibilität des Prozesses erhöht werden kann, was wiederum eine frühere Freigabe von Patientenergebnissen ermöglicht.



cobas® Mass Spec wird einen hochentwickelten Algorithmus zur automatischen Verarbeitung der Daten einführen

Automatisierte Ergebnisvalidierung und -erstellung vereinfacht Prozesse

Heutzutage erfordert die Überprüfung und Freigabe von Ergebnissen nicht nur eine hohe Fachkompetenz, sondern ist auch arbeitsintensiv.⁶

cobas® Mass Spec wird einen hochentwickelten Algorithmus einführen, um die im Massenspektrometer generierten Daten automatisch zu verarbeiten. Die Daten werden verarbeitet, validiert und berechnet, und die Ergebnisse werden direkt berichtet, ohne jeden einzelnen Peak visuell zu kontrollieren. Im Falle eines geflaggtten Ergebnisses wird eine Warnung ausgegeben, die signalisiert, dass das Ergebnis überprüft werden muss, bevor es an das LIS gesendet wird.

Eine Vielzahl von Analyten im Launch Menü verbessert den Zugang zur Massenspektrometrie in der klinischen Routine

Wie in Abbildung 5 dargestellt, werden für über 40 Analyte Assays entwickelt. Das breite Assay-Menü umfasst unter anderem Steroide, Vitamin D und häufig getestete TDM-Parameter, einschließlich des kompletten Portfolios der Immunsuppressiva aus Vollblut. Die Assays werden in 9 gebrauchsfertigen Multi-Reagenz-kassetten zur Verfügung gestellt.

Standardisierte und rückführbare Methoden sind Voraussetzung für konsistente Patientenergebnisse

Eine weitere Herausforderung in der heutigen Welt der Massenspektrometrie ist die mangelnde Standardisierung, die bei klinischen Massenspektrometrie-Tests noch häufiger vorkommt. Aktuell werden hauptsächlich Lab Developed Tests (LDTs) in der klinischen Massenspektrometrie verwendet. Durch die mangelnde Verfügbarkeit einer Gesamtlösung kommt es zu zahlreichen Gerätekonfigurationen, verschiedenen präanalytischen und analytischen

Methoden, unterschiedlichen Bedingungen für die Datenerfassung, Kalibrations- und Qualitätskontrollkonzepten und schließlich Methoden zur Interpretation von Ergebnissen.

Dies bedeutet, dass es schwierig ist, die Ergebnisse zwischen den Laboren und sogar zwischen Instrumenten zu vergleichen. Darüber hinaus gibt es im Allgemeinen eine mangelnde Standardisierung aufgrund des Fehlens geeigneter Referenzmessverfahren oder Referenzmaterialien.^{9,11}

Roche Diagnostics entwickelt in Zusammenarbeit mit externen Experten im Bereich Massenspektrometrie standardisierte Referenzmethoden. Alle Assays aus der Launch Welle 1 von **cobas**® Mass Spec können auf Referenzmethoden zurückgeführt werden, was die Standardisierung von Massenspektrometrie basierten Tests ermöglicht. Dies gewährleistet in Verbindung mit der **cobas**® Mass Spec Lösung, die alle erforderlichen Prozessschritte von der Probe bis zum Ergebnis umfasst, dass die Ergebnisse mit anderen Laboren vergleichbar sind, die dieselbe Lösung verwenden.

Abbildung 5:
cobas® Mass Spec Assay-Menü in Launch Welle 1, wobei jede Farbe eine andere Indikation oder Arzneimittelklasse repräsentiert (s. Farb-Legende).



Vereinfachung des Kalibrationskonzepts

Der heutige Standard für LDTs in der klinischen Massenspektrometrie ist durch Batch-Modus Analysen gekennzeichnet und umfasst typischerweise 6 bis 8 Kalibratorlevel, die mindestens einmal, wenn nicht sogar mehrmals pro Batch enthalten sind. Dies führt zu einer erheblichen Anzahl an Kalibratoren, die bei jedem Batchlauf vorbereitet oder aufgetaut und getestet werden müssen.

Das vorgeschlagene Rückführbarkeitskonzept ermöglicht eine einfache Kalibration von **cobas**[®] Mass Spec Applikationen. Die Kalibration von **cobas**[®] Mass Spec folgt den etablierten Prozessen heutiger Immunoassay Lösungen. Anstelle einer Kalibration mit 6 bis 8 Kalibratorlevel wird eine Zwei-Punkt Re-Kalibration einer vorgefertigten Kalibrationskurve (oder Kalibrationskurve des Herstellers) durchgeführt. Eine intensive Testung durch Roche wird zu einer erhöhten Kalibrationsstabilität und zu einem deutlich längeren Kalibrationsintervall führen.



Mehr als **40 Analyte** sind
in der Entwicklung



Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die drei größten Herausforderungen für Labore, die die Massenspektrometrie als Technologie im Routine-Labor einsetzen, die hohe operative Komplexität, die mangelnde Automatisierung, Standardisierung und Integration sowie der Bedarf an qualifiziertem Personal für die Durchführung.

Das Designziel der **cobas**[®] Mass Spec Lösung besteht darin, die Testung mit Massenspektrometrie vollständig zu automatisieren und so bedienerfreundlich zu gestalten wie die aktuelle Testung in der klinischen Chemie oder Immunologie. Wie in Abbildung 6 dargestellt, ist die Lösung so konzipiert, dass Anforderungen für die Routinetestung im klinischen Umfeld erfüllt werden, wie Durchsatz, Random Access, und eine nahtlose Integration von Massenspektrometrie-Tests in das Zentrallabor.

Abbildung 6:
Die Zukunft der Massenspektrometrie



Erstmalige vollständige Integration der Massenspektrometrie in das Zentrallabor

* Manuelle Probenvorbereitung ist für bestimmte Tests weiterhin erforderlich, z. B. für Immunsuppressiva und freie Arzneistoffe.

** Zum Zeitpunkt der Markteinführung ist die **cobas**[®] Mass Spec Lösung in einer einzigen Konfiguration <**cobas**[®] pro SSU | i 601> verfügbar. Alle anderen Konfigurationen werden zu einem späteren Zeitpunkt verfügbar sein.

Referenzen

1. Greaves et al. Schlüsselfragen zur Zukunft der Labormedizin im nächsten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts. Clin Chim Acta. 2019;S0009-8981(19)31882-0.
2. Seger, et al. Gewährleistung der ordnungsgemäßen analytischen Leistung der Messverfahren für immunsuppressive Arzneimittel-konzentrationen in der klinischen Praxis: Empfehlungen der International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee. Ther Drug Monit. 2016;38:170-89.
3. Seger C, Vogeser M. Immunosuppressive Drug Monitoring – ein Routine-unternehmen? J Lab Med. 2010;34(3):1-11
4. Keevil BG. LC-MS/MS-Analyse von Steroiden im klinischen Labor. Clin Biochem. 2016 Sep;49(13-14):989-97. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.04.009
5. Vogeser M, Zhang YV. Verständnis der strategischen Landschaft rund um die Implementierung der Massenspektrometrie im klinischen Labor: Eine SWOT-Analyse. Klinische Massenspektrometrie. Clinical Mass Spectrometry. 2018;9:1-6
6. Zhang YV, Rockwood A. Impact of automation on mass spectrometry. Clinica Chimica Acta. 2015;450:298-303
7. Stone JA, Fitzgerald RL. Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Education for Clinical Laboratory Scientists. Clin Lab Med. 2018;38(3):527-537.
8. CLSI C62-A Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Methods; Approved Guideline (2014).
9. Vogeser, et al. Ein Vorschlag zur Standardisierung der Beschreibung von LC-MS-basierten Messmethoden in der Labormedizin. Clin. Mass Spectrom. 2019;13:36-38
10. Ouweland & Kema. Die Rolle der Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie im klinischen Labor. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012;883-884:18-32
11. Seger, et al. Etablierung der metrologischen Rückführbarkeit in der Labormedizin. Clin Chem Lab Med. 2023; doi: 10.1515/cclm-2022-0995

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

COBAS ist Marke von Roche.
© 2025 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

www.roche.de/MassSpec

MC-DE-03824 11/25

① 1125