



# First-of-its-kind Xenotransplantation: Bedarf an ethischer Reflexion in Wissenschaft und Gesellschaft

Johannes Kögel · Georg Marckmann

Angenommen: 24. Januar 2023 / Online publiziert: 3. Februar 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

Am 7. Januar 2022 wurde David Bennett zum ersten Menschen in der Geschichte, dem ein Herz eines genetisch modifizierten Schweins transplantiert wurde. Die Nachricht über die erfolgreiche Xenotransplantation, welche die School of Medicine der University of Maryland am 10. Januar der Welt kundtat (Kotz 2022a; Rabin 2022), kam überraschend. Schließlich war die Xenotransplantation nicht Teil einer geplanten klinischen Studie, sondern ein einzelner Heilversuch, für den die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erstmalig eine Notfallgenehmigung erteilt hatte. Der Patient und Transplantatempfänger, der 57-jährige David Bennett, litt unter einer lebensbedrohlichen Arrhythmie, war zu dem Zeitpunkt bettlägerig und wurde mit einem Lungenersatzverfahren, einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), am Leben gehalten. Bennett hatte nicht die Voraussetzungen erfüllt, um einen Warteplatz auf der Transplantationsliste zu erhalten. Aufgrund der Arrhythmie konnte er nicht mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem behandelt werden. Das transplantierte Herz stammte von einem Schwein, das von dem Biotechnologie-Unternehmen Revivicor produziert wurde. Das Schwein war zehnfach mit der Technologie CRISPR-Cas9 genetisch modifiziert. Vier Gene des Schweins wurden ausgeschaltet („Knock-Outs“), die die antikörpergesteuerte Abstoßung fremder Zellen und das Gewebewachstum regulieren. Sechs menschliche Gene wurden dem Schwein eingesetzt, um die immunologische Akzeptanz des Schweineorgans durch den menschlichen Organismus zu verbessern. Nach der Transplantation nahm das Schweineherz umgehend seine Pumpfunktion auf, ohne dabei Abstoßungsreaktionen zu zeigen. Nach wenigen Tagen konnte der Patient von der ECMO getrennt werden. Trotz zwischenzeitlicher infektiöser Episoden ging

---

Johannes Kögel · ✉ Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH  
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Lessingstr. 2, 80336 München, Deutschland  
E-Mail: marckmann@lmu.de

es Bennett bis zur achten Woche den Umständen entsprechend gut (Carrier et al. 2022). Zwei Monate nach der Transplantation starb David Bennett, nachdem sich sein Zustand innerhalb weniger Tage rapide verschlechtert hatte, an einem Multiorganversagen.

Der Fall wirft einige ethische Fragen auf, die mit Blick auf die anstehenden weiteren Xenotransplantationen in Wissenschaft und Gesellschaft diskutiert werden sollten: (1) Konnte von einer ausreichenden Erfolgsaussicht ausgegangen werden, um die erstmalige Anwendung dieses neuartigen Therapieansatzes am Menschen zu rechtfertigen? (2) Wurde der Patient nach den richtigen Kriterien ausgewählt? (3) Waren die ethischen Anforderungen an den Informed Consent erfüllt? (4) Wurden die Risiken für Dritte angemessen berücksichtigt? (5) Sind die Erfolgskriterien des Heilungsversuchs nachvollziehbar?

(1) Der Heilversuch bei David Bennett kam selbst für die Fachwelt überraschend. Insofern wurde die Frage nach dessen Angemessenheit laut (Caplan und Parent 2022). So war zum Zeitpunkt der Transplantation nicht klar, mit welchen Vorstudien der Eingriff begründet wurde. Auch die Publikation des Transplantationsteams zu dem Eingriff (Griffith et al. 2022) verweist lediglich darauf, dass die präklinische Erfahrung des Teams auf dem Gebiet der kardialen Xenotransplantation von der FDA bewertet wurde. Allerdings legte das Forschungsteam um den Direktor der Xenotransplantationsforschung Muhammad Mohiuddin und den Chirurgen Bartley Griffith kurz darauf eine Publikation nach, welche die vorangehenden Forschungsarbeiten und Erkenntnisfortschritte nachzeichnet, auf deren Grundlage die erste kardiale Xenotransplantation durchgeführt wurde (Goerlich et al. 2022). Bei der heterotopen Transplantation von Schweineherzen in nicht-humanen Primaten konnten Überlebenszeiten von bis zu 945 Tagen erzielt werden (Goerlich et al. 2020; Mohiuddin et al. 2016). In einer Studie mit orthotopen Herztransplantationen überlebte ein Primat 264 Tage, die bislang längste belegte Überlebenszeit (Mohiuddin et al. 2022). Die Studie wurde im März 2022 – und damit zwei Monate nach der Xenotransplantation Bennetts – veröffentlicht, sodass zum Zeitpunkt der Transplantation tatsächlich die Frage nach vorhandenen Vorstudien legitim war. Allerdings haben lediglich zwei der insgesamt zwölf in der Studie inkludierten Primaten mehr als 90 Tage überlebt. Das Xenotransplantation Advisory Committee der International Society for Heart and Lung Transplantation hatte als Voraussetzung für erste klinische Studien eine 60-prozentige Überlebensquote orthotop transplantierte Primaten von mehr als drei Monaten bei mindestens zehn Tieren postuliert (Cooper et al. 2000). Wiederholte Überlebenszeiten von drei bis sechs Monaten wurden insbesondere von dem Münchner Forschungsteam um Bruno Reichart und Eckhard Wolf erbracht (Längin et al. 2018; Reichart et al. 2020). Mit Blick auf die fehlenden Behandlungsalternativen in einer lebensbedrohlichen Situation könnte die Xenotransplantation bei David Bennett hinsichtlich der vorangehenden Ergebnisse im Tiermodell gerechtfertigt gewesen sein.

(2) David Bennett hatte sich in einem kritischen Gesundheitszustand mit verschiedenen Co-Morbiditäten befunden. Seine Herzfunktion war extrem eingeschränkt, aufgrund schwerer Herzrhythmusstörungen musste er reanimiert werden und sein

Leben konnte nur noch mittels einer ECMO aufrechterhalten werden (Griffith et al. 2022). Damit stellt sich die Frage, ob es richtig war, einen so schwerkranken Patienten für ein risikoreiches neuartiges Behandlungsverfahren auszuwählen. Zudem: Bennett wurde nicht für ein menschliches Spenderherz gelistet, weil er sich nicht an die erforderlichen medizinischen Vorgaben gehalten hatte. Patient\*innen mit einer Vorgeschichte der Nicht-Adhärenz werden mitunter als mögliche Kandidaten für klinische Xenotransplantationsstudien angesehen (Carrier et al. 2022). Gleichzeitig wird die Eignung dieser Personengruppe auch bezweifelt, da die Beteiligung an den unverzichtbaren Nachsorge- und Monitoringprogrammen in Frage gestellt ist (Entwistle et al. 2022). Andererseits gibt es gute Gründe, die potenzielle Therapietreue nicht im Vorhinein zum Ausschlusskriterium für Xenotransplantationen zu machen. Zum einen ist die Therapietreue anhand individueller Patient\*innenmerkmale nicht zuverlässig vorhersagbar. Zum anderen hängt die Therapietreue auch vom sozio-ökonomischen Status der Patient\*innen ab. Ungleiche Zugangschancen aufgrund des Kriteriums der Therapie-Adhärenz sind deshalb zu vermeiden (Silverman und Odonkor 2022).

(3) Angesichts der verzweifelten Lage, in der sich Patient\*innen wie David Bennett befinden, wurden Zweifel geäußert, ob hier von einer freien und selbstbestimmten Zustimmung ausgegangen werden kann (Silverman und Odonkor 2022). Überdies stellt die Aufklärung über ein neuartiges medizinisches Verfahren mit nur eingeschränkt absehbaren Nutzen- und Schadenspotenzialen eine besondere Herausforderung für die „informierte“ Zustimmung dar (Glick 2018). Aus diesem Grund wurde u. a. vorgeschlagen, Aufklärung und Unterstützung der Entscheidungsfindung an eine medizinische Fachkraft zu übertragen, welche selbst nicht in die Xenotransplantationsforschung eingebunden ist, um möglichen Interessenkonflikten der beteiligten Ärzt\*innen in ihrer Doppelrolle als Behandelnde und Forschende vorzubeugen. Gleichzeitig könnte den Behandelnden ein/e unabhängige/r Patient\*innenvorteiler\*in zur Seite gestellt werden (Fovargue 2011). Zudem wurde auch eine Einbindung der Gemeinschaft in beratender Funktion („community advisory boards“) bei Informed Consent-Prozessen vorgeschlagen (Strauss et al. 2001).

Hinzu kommt, dass von den Patient\*innen bei der Xenotransplantation eine zweifache Zustimmung gefragt ist, eine zum medizinischen Eingriff selbst, die andere zu einem längerfristigen Nachsorge- und Betreuungsverfahren. Dieses dient der bestmöglichen gesundheitlichen Versorgung der Transplantatempfänger\*innen, aber ebenso deren Überwachung in Bezug auf mögliche Krankheitserreger, welche als Auslöser für Infektionskrankheiten fungieren könnten. Die Gefahr besteht darin, dass Patient\*innen in ihrer verzweifelten Lage einer Xenotransplantation zustimmen, aber sich zu einem Zeitpunkt nach der Operation der Nachsorge entziehen. Dies ist problematisch, da diese aus Gründen der Gewährleistung der Sicherheit der Bevölkerung dazu dient, mögliche Infektionserreger frühzeitig zu identifizieren, um Infektionskrankheiten vorzubeugen.

Im konkreten Fall von David Bennett wurde dessen Zustimmungsfähigkeit im Rahmen von drei internen sowie einer externen unabhängigen psychiatrischen Evaluation festgestellt (Griffith et al. 2022). Zum Inhalt der schriftlich festgehaltenen Zustimmungserklärung liegen keine Details vor.

(4) Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die Einwilligung der betroffenen Patient\*innen allein hinreichend für die Durchführung einer Xenotransplantation ist. Kann die Einwilligung der betroffenen Patient\*innen dem Umstand gerecht werden, dass die Transplantation durch übertragbare Pathogene auch Risiken für Dritte bieten kann (Fovargue 2011)? Als Einzelperson einer Sache zuzustimmen, welche gleichzeitig ein Risiko für andere beinhaltet, muss mit den moralischen und sozialen Pflichten gegenüber anderen in Einklang zu bringen sein (Johnson 2022). Da potenziell alle Menschen von dem Infektionsrisiko durch Xenotransplantation betroffen sind, wurde auch eine Form von „kollektiver“ oder „Gemeinschafts“-Zustimmung gefordert (Barker und Polcrack 2001; Daar 1999). Zumindest müsste darüber diskutiert werden und ein regulatorischer Weg gefunden werden, welcher eine Xenotransplantation hinsichtlich der Risiken für Dritte rechtfertigen kann. Welche Auswirkungen oder Implikationen für Familienangehörige oder andere Dritte innerhalb des Informed Consent bei David Bennett behandelt wurden, ist nicht bekannt.

(5) Die Xenotransplantation wurde im Fall von David Bennett, obwohl dieser lediglich zwei Monate mit dem Schweineherz überlebte, sowohl vom medizinischen Team als auch der Fachwelt als Erfolg angesehen und zu einem „major milestone“ deklariert (Cooper und Pierson 2022). Dies kommt aber auf die jeweilige Perspektive und Erwartungshaltung an. Aus medizinischer Sicht kann es als ein Erfolg angesehen werden, dass die Transplantation, die experimenteller Natur und in dieser Form neuartig war, zumindest für eine bestimmte Zeit funktioniert hat. Das Schweineherz konnte an den menschlichen Blutkreislauf angeschlossen werden, übernahm die Pumpfunktion des Herzens und wurde von Bennetts Körper nicht abgestoßen (Griffith et al. 2022). Aus medizinischer Perspektive sieht sich die Xenotransplantation hauptsächlich mit drei Herausforderungen konfrontiert: der immunologischen Abstoßung, der physiologisch-anatomischen Kompatibilität und der Übertragung von tierischen Pathogenen (Boulet et al. 2022). Zu den verschiedenen Todesursachen Bennetts gehört auch ein porzines Cytomegalovirus (CMV), welches im Körper festgestellt wurde (Boulet et al. 2022; Goerlich et al. 2022). Die Infektion wurde über das Schweineherz übertragen, hätte bei einer modifizierten Überprüfung (Halecker et al. 2022) allerdings festgestellt werden können. Daher wird für zukünftige klinische Studien die Einbindung von Virologen und methodisch angemessene Testungen empfohlen (Denner 2022). Insofern hat die Transplantation von David Bennett zwei dieser drei Herausforderungen bewältigt.

Aus Patient\*innenperspektive ergibt sich freilich eine andere Sichtweise. Es bleibt zu hoffen, dass es Bennett bewusst war, dass er sich auf einen individuellen Heilversuch mit ungewissem Ausgang einließ. Bennett lebte noch zwei Monate, gebunden an eine kontinuierliche intensive medizinische Betreuung. Er konnte weder das Krankenbett, geschweige denn das Krankenhaus verlassen, wobei er häufig den Wunsch äußerte, nach Hause gehen zu können (Kotz 2022b). Neben Effektivitäts- und Sicherheitskriterien werden deshalb ebenso Maßstäbe benötigt, die den Nutzen einer Xenotransplantation aus Patient\*innensicht erfassen können, etwa die gewonnene Lebenszeit und Lebensqualität (Caplan und Parent 2022).

Sehr grundsätzlich wirft der Fall Bennett die Frage auf, ob die ersten Anwendungen der Xenotransplantation nicht eher im Rahmen einer klinischen Studie als im Rahmen eines individuellen Heilversuchs durchgeführt werden sollten. Der wesentliche Vorteil klinischer Studien liegt in der systematischen Planung der Versuche unter kontrollierten Bedingungen auf Grundlage des aktuellen Wissensstands. Es stellt sich beispielweise die Frage, ob im Fall Bennett die Kontrolle einer xenogenen Infektion auf dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgte. Zudem könnte im Protokoll vorab abgewogen und festgelegt werden, nach welchen Kriterien die Studien-Teilnehmenden ausgesucht werden sollen (e.g. Carrier et al. 2022; Pierson III et al. 2020; Silverman und Odonkor 2022). Insbesondere stellt sich auch vor dem Hintergrund des vorliegenden Falls die Frage, ob es richtig ist, diejenigen Patient\*innen für die ersten Xenotransplantationen auszuwählen, die sich in einem sehr schlechten Gesundheitszustand befinden und für die eine Allotransplantation als therapeutische Alternative nicht (mehr) zur Verfügung steht. Insbesondere bei der Herz-Xenotransplantation könnte den betroffenen Patient\*innen eine Wahlmöglichkeit gegeben werden, ob sie mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität auf der Warteliste verbleiben oder an einer Xenotransplantationsstudie teilnehmen möchten. Möglicherweise wäre der Nutzen für die weniger schwer erkrankten Patient\*innen durch die längere Funktionszeit des transplantierten Organs größer, zum anderen könnten mehr und bessere Erkenntnisse zu Nutzen und Risiken der Transplantation gewonnen werden. Angesichts des nicht vollständig ausschließbaren Risikos der Übertragung xenogener Infektionen auf Dritte erscheint eine gesellschaftlich partizipatorische Einbettung geboten. Im Zuge einer Bürger\*innenbeteiligung könnte beispielsweise die Akzeptanz von Restunsicherheiten angesichts der erhofften Nutzenpotenziale ermittelt werden. Zudem bietet sich eine Durchführung der Studien im Rahmen von partizipativen Formaten zur Stärkung der Patient\*innenperspektive an (Sacristán et al. 2016). Mit dem getätigten Heilversuch und den sich in naher Zukunft abzeichnenden ersten klinischen Studien ist die Xenotransplantation in eine kritische Phase eingetreten, deren Gelingen sich nicht nur am Erfolg der medizinischen Errungenschaften, sondern auch an der Einschätzung und Bewertung durch die Gesellschaft entscheiden wird.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** J. Kögel und G. Marckmann sind mit einem ethischen Teilprojekt am DFG-finanzierten Transregio Sonderforschungsbereich 127 „Biologie der xenogenen Zell-, Gewebe- und Organtransplantation – von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung“ beteiligt. G. Marckmann ist Mitglied des Beirats der Zeitschrift Ethik in der Medizin.

**Ethische Standards** Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ord-

nungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Barker JH, Polcrack L (2001) Respect for persons, informed consent and the assessment of infectious disease risks in xenotransplantation. *Med Health Care and Philos* 4:53–70
- Boulet J, Cunningham JW, Mehra MR (2022) Cardiac xenotransplantation: challenges, evolution, and advances. *JACC Basic Transl Sci* 7:716–729
- Caplan A, Parent B (2022) Ethics and the emerging use of pig organs for xenotransplantation. *J Heart Lung Transplant* 41:1204–1206
- Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M et al (2022) Xenotransplantation: a new era. *Front Immunol* 13:900594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.900594>
- Cooper DK, Pierson RN (2022) The future of cardiac xenotransplantation. *Nat Rev Cardiol* 19:281–282
- Cooper DK, Keogh A, Brink J et al (2000) Report of the xenotransplantation advisory committee of the international society for heart and lung transplantation: The present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant* 19:1125–1165
- Daar AS (1999) Animal-to-human organ transplants—a solution or a new problem? *Bull World Health Organ* 77:54
- Denner J (2022) Virus safety of xenotransplantation. *Viruses* 14:1926
- Entwistle JW, Sade RM, Drake DH (2022) Clinical xenotransplantation seems close: Ethical issues persist. *Artif Organs* 46:987–994
- Fovargue S (2011) *Xenotransplantation and risk: regulating a developing biotechnology*. Cambridge University Press, Cambridge
- Glick MH (2018) *Infrahumanisms*. Duke University Press, New York
- Goerlich CE, Dichiacchio L, Zhang T et al (2020) Heterotopic porcine cardiac xenotransplantation in the intra-abdominal position in a non-human primate model. *Sci Rep* 10:1–11
- Goerlich CE, Singh AK, Griffith BP et al (2022) The immunobiology and clinical use of genetically engineered porcine hearts for cardiac xenotransplantation. *Nat Cardiovasc Res* 1(8):715–726
- Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK et al (2022) Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med* 387:35–44
- Halecker S, Hansen S, Krabben L et al (2022) How, where and when to screen for porcine cytomegalovirus (PCMV) in donor pigs for xenotransplantation. *Sci Rep* 12:21545
- Johnson LSM (2022) Existing ethical tensions in xenotransplantation. *Camb Q Healthc Ethics* 31:355–367
- Kotz D (2022a) University of Maryland School of Medicine Faculty scientists and clinicians perform historic first successful transplant of porcine heart into adult human with end-stage heart disease. <https://www.medschool.umaryland.edu/news/2022/University-of-Maryland-School-of-Medicine-Faculty-Scientists-and-Clinicians-Perform-Historic-First-Successful-Transplant-of-Porcine-Heart-into-Adult-Human-with-End-Stage-Heart-Disease.html>. Zugegriffen: 20. Dez. 2022
- Kotz D (2022b) IN MEMORIAM: David Bennett, Sr. <https://www.medschool.umaryland.edu/news/2022/IN-MEMORIAM-David-Bennett-Sr.html>. Zugegriffen: 20. Dez. 2022
- Längin M, Mayr T, Reichart B et al (2018) Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* 564:430–433
- Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC et al (2016) Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO. hCD46. hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nat Commun* 7:1–10
- Mohiuddin MM, Goerlich CE, Singh AK et al (2022) Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months. *Xenotransplantation*. <https://doi.org/10.1111/xen.12744>

- Pierson RN III, Burdorf L, Madsen JC et al (2020) Pig-to-human heart transplantation: who goes first? *Am J Transplant* 20:2669–2674
- Rabin R (2022) In a first, man receives a heart from a genetically altered pig. <https://www.nytimes.com/2022/01/10/health/heart-transplant-pig-bennett.html>. Zugegriffen: 20. Dez. 2022
- Reichart B, Längin M, Radan J et al (2020) Pig-to-non-human primate heart transplantation: The final step toward clinical xenotransplantation? *J Heart Lung Transplant* 39:751–757
- Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C et al (2016) Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence* 10:631
- Silverman H, Odonkor PN (2022) Reevaluating the ethical issues in porcine-to-human heart xenotransplantation. *Hastings Cent Rep* 52:32–42
- Strauss RP, Sengupta S, Quinn SC et al (2001) The role of community advisory boards: involving communities in the informed consent process. *Am J Public Health* 91:1938–1943