

Drug-Induced Liver Injury (DILI) – Wenn die Skabies-Therapie die Gerinnung hemmt

Manuel Zingg¹, Ruth Greber¹, Giacomo Faleschini², Roman Hari^{1,3}

¹ Stadtbachpraxis Burgdorf, Burgdorf, Schweiz

² Gastroenterologie Spital Emmental, Burgdorf

³ Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Universität Bern

Zusammenfassung: Wir beschreiben einen Fall einer wiederholten INR-Entgleisung im Rahmen einer Phenprocoumon-Therapie bei Sinusvenenthrombose. Im Verlauf kam es zu Blutungsstigmata (Epistaxis, Makrohämaturie, vaginalen Blutungen) sowie erhöhten Leberwerten, was schliesslich zu einer Hospitalisation führte, bei der die Diagnose einer akuten Hepatitis im Rahmen einer DILI gestellt wurde. Nach Stopp von Phenprocoumon und Umstellung der Antikoagulation auf Apixaban und der wiederholten Gabe von Vitamin K stabilisierte sich der Zustand. Laborkonstellation, Leberbiopsie sowie der klinische Verlauf sprechen am ehesten für eine toxische Hepatitis durch Phenprocoumon.

Schlüsselwörter: Drug-Induced Liver Injury (DILI), INR-Entgleisung, Phenprocoumon, Sinusvenenthrombose, toxische Hepatitis

Drug-induced liver injury (DILI)

Abstract: We present a case of recurrent international normalised ratio (INR) derailment during treatment with phenprocoumon for sinus vein thrombosis. During the course of the illness, the patient developed signs of bleeding, such as epistaxis, gross haematuria and vaginal bleeding, as well as elevated liver enzyme levels. This ultimately led to hospitalisation, where a diagnosis of acute hepatitis associated with drug-induced liver injury (DILI) was made. Following the discontinuation of phenprocoumon and a switch to apixaban for anticoagulation therapy, as well as repeated administration of vitamin K, the patient's condition stabilised. The laboratory findings, liver biopsy and clinical course are most consistent with toxic hepatitis caused by phenprocoumon.

Keywords: Drug-induced liver injury (DILI), INR-deviation, phenprocoumon, sinus vein thrombosis, toxic hepatitis

Es präsentierte sich eine 28-jährige Patientin in der hausärztlichen Sprechstunde mit einer INR-Entgleisung (INR bis 8,48) und multiplen Blutungsstigmata (Zahnfleischblutung, Epistaxis, Hämaturie, vaginale Blutungen) unter einer etablierten Phenprocoumon-Therapie (Marcoumar®, Ziel-INR 2–3).

Zum Zeitpunkt der aktuellen Vorstellung war die Patientin wegen einer Sinusvenenthrombose seit acht Monaten unter einer Therapie mit Phenprocoumon. Die Diagnose der Sinusvenenthrombose war computertomografisch nach einer Commotio cerebri (Sturz auf den Hinterkopf) gestellt worden. Ein hämatologisches Konsil hatte ein prothrombotisch begünstigendes Faktor-V-Leiden und eine Hyperhomocysteinämie ergeben. Da zudem weitere Risikofaktoren bestanden (Migräne mit Aura, hormonelle Kontrazeption, Mutter mit rezidivierenden Thrombosen), wurde eine 12 Monate dauernde Antikoagulation angestrebt. Die Einstellung des INR verlief zunächst unproblematisch und konnte im angestrebten Zielbereich gehalten werden.

Kommentar: Die Entscheidung für Phenprocoumon (VKA) bei Diagnosestellung basierte primär auf der damals geltenden DGN-Leitlinie (Klasse-I-Empfehlung, 2018), die VKA aufgrund der damals noch limitierten Evidenzlage für DOAK bei SVT als Goldstandard definierte. Zudem erforderte die komplexe Hochrisikokonstellation aus Faktor-V-Leiden-Mutation und Hyperhomocysteinämie eine maximal validierte Therapie, da wegweisende Nichtunterlegenheitsstudien (RE-SPECT CVT, SECRET) Patienten mit schweren hereditären Thrombophilien teils unterrepräsentierten. Schliesslich bot das INR-Monitoring bei dieser

multifaktoriell getriggerten Thrombose (Trauma, Hormone, Migräne) die notwendige therapeutische Objektivierbarkeit, welche zum damaligen Zeitpunkt gemäss ISTH- und GTH-Konsens für komplexe Gerinnungsstörungen gegenüber DOAK bevorzugt wurde.

Nach heutigem Stand würde die Patientin primär mit einem DOAK (z. B. Dabigatran oder Rivaroxaban) behandelt werden, da die aktuelle deutsche S2-Leitlinie (ab 10/2023 geltend) diese Substanzen aufgrund ihrer überlegenen Sicherheit bei gleicher Effektivität nun als Erstlinientherapie (Klasse-I-Empfehlung) für die Sekundärprophylaxe der SVT definiert. Diese Empfehlung stützt sich massgeblich auf die Ergebnisse der RE-SPECT-CVT- und SECRET-Studien, welche die Nichtunterlegenheit gegenüber VKA belegten und zeigten, dass auch Patienten mit häufigen Thrombophilien wie dem Faktor-V-Leiden unter DOAK sicher eingestellt werden können (1, 2, 3). Sofern ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) ausgeschlossen wurde, gilt der Verzicht auf das INR-Monitoring heute als Goldstandard, um bei jungen Patienten die Adhärenz und Lebensqualität gemäss den aktuellen ISTH-Konsens-Statements zu optimieren.

Auf der Suche nach möglichen Ursachen für die INR-Entgleisung wurde die Krankengeschichte der letzten Monate rekapituliert ([Abb. 1](#)):

Die Patientin stellte sich in den vorangegangenen sechs Monaten wiederholt hausärztlich mit Pruritus vor. Da dieser zeitgleich mit der Pollensaison im Frühjahr auftrat, wurde ein atopisches Ekzem postuliert und entsprechend behandelt, allerdings nur mit geringfügiger Symptombesserung. Im Verlauf, etwa acht Monate nach der Diagnose

der Sinusvenenthrombose, stellte sich die Patientin erneut vor: Bei der Mutter der Patientin, zu der sie einen engen Kontakt pflegte, wurde eine ausgeprägte Scabies-Infektion festgestellt. Als mögliche Ursache des juckenden Hautausschlags und im Sinne einer Kontakttherapie wurde eine leitliniengerechte Therapie mit Ivermectin initiiert. Zwei Wochen später stellte sich die Patientin mit akuten rechtsseitigen Oberbauchschmerzen erneut vor. Die Schmerzen wurden im Rahmen einer Koprostase interpretiert, und mit Laxativa konnte eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden. Jedoch kam es danach innert Tagen zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtsituation mit den oben erwähnten multiplen Blutungsstigmata. Neurologische Auffälligkeiten, insbesondere Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie (Asterixis, «flapping tremor»), konnten nicht festgestellt werden.

Diagnostischer Schritt 1: INR-Entgleisung unklarer Ätiologie

INR-Entgleisungen sind im klinischen/hausärztlichen Alltag häufig und können verschiedene Ursachen haben. Infrage kommen Medikamenteninteraktionen (v.a. über Cytochrom P450), eine Veränderung der Ernährung, der Konsum von Noxen, Organdysfunktion, fehlerhafte Dosierung/fehlende Kontrollen der Vitamin-K-Antagonisten, hypermetabolische Situationen oder die genetische Varianz (Tab. 1).

Anamnestisch bestanden bei der Patientin keine Hinweise auf eine der eben genannten Ursachen. Insbesondere gab es bei der Patientin keine relevante Begleitmedikation, die auf Basis einer Medikamenteninteraktion eine INR-Entgleisung begründen würde. Die Therapie mit Marcoumar® wurde pausiert. Bei der kurz nachfolgenden Kontrolle beklagte die Patientin Nausea und einmalige Emesis. Sie zeigte erste ikterische Zeichen (Sklerenikterus). Der INR war trotz Pausieren des Marcoumar® weiterhin über 8. Laborchemisch zeigte sich eine massive Leberwerterhöhung bei normwertigen Entzündungs- und Nierenwerten (Tab. 2).

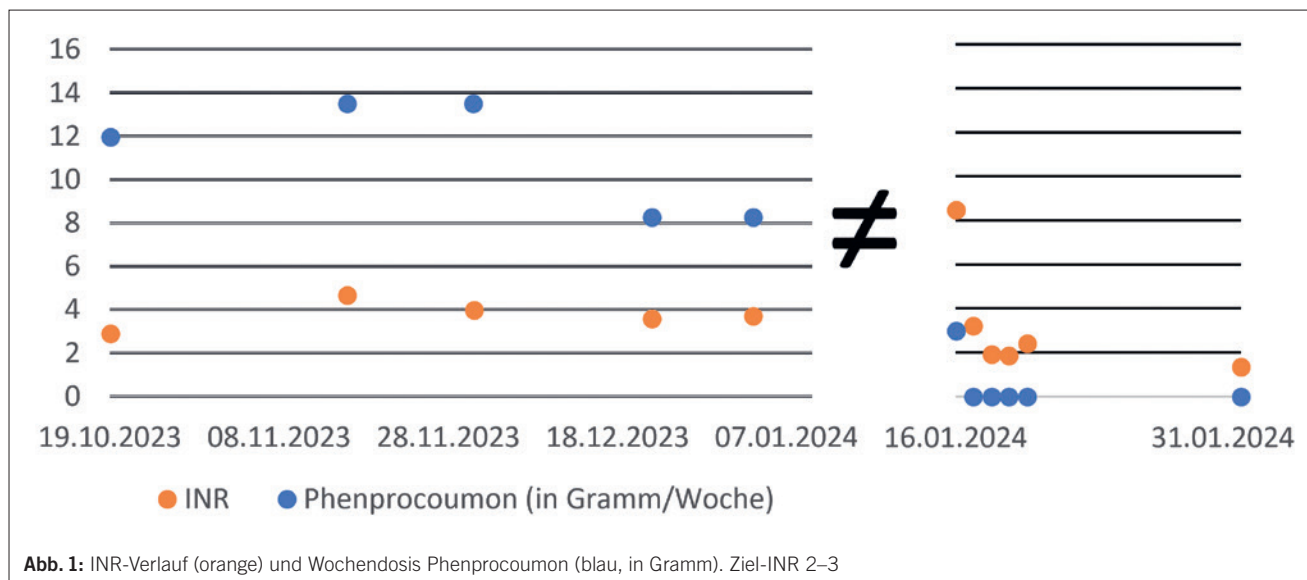
Diagnostischer Schritt 2: Akute Hepatitis als Ursache?

Die Nachforschungen zur schwer einstellbaren Antikoagulation förderten als überraschenden Befund eine akute Hepatitis unklarer Ätiologie zutage. Aufgrund der zeitlichen Koinzidenz musste eine Lebersynthesestörung im Rahmen der Hepatitis befürchtet werden – eine bedrohliche Befundkombination, die eine dringende Weiterabklärung und engmaschige Überwachung erforderte.

Eine akute Hepatitis kann unterschiedlichen Ursprungs sein. Die häufigsten Ätiologien sind infektiöser (Hepatitis A bis E) (7, 8, 9), iatrogen-medikamentöser (DILI, v.a. Paracetamol, Antikonvulsiva und Antibiotika/-mykotika), toxischer (z.B. übermässiger Alkoholkonsum) oder autoimmuner Natur (10–12). Zu nennen sind weiter metabolische Störungen oder eine Leberischämie.

Die Patientin wurde notfallmässig im Regionalspital hospitalisiert. Bei Eintritt zeigte sich eine hämodynamisch stabile, afebrile Patientin im ordentlichen Allgemein- und Ernährungszustand. In der klinischen Untersuchung fiel ausschliesslich ein ikterisches Integument auf. Es fanden sich keine Auffälligkeiten bei der kardiopulmonalen, abdominalen oder fokale-neurologischen Untersuchung. In Anbetracht des ausgeprägten laborchemischen Befundes und des jungen Patientenalters bzw. drohender rascher Verschlechterung solcher Patienten (bis hin zur notwendigen Lebertransplantation) wurde die Hepatologie am Universitätsspital Insel Bern involviert. Therapeutisch wurde bereits Vitamin K (Konaktion®) zur Gerinnungsoptimierung und N-Acetylcystein gemäss Prescott-Schema installiert, wie dies bei einem möglichen Verdacht auf akutes Leberversagen oder bei akuter hepatozellulärer Hepatitis allgemein empfohlen wird. Auf eine PPSB-(Prothrombinkomplex-Konzentrat)-Gabe wurde bei geringem Verdacht auf eine aktive Blutung bei der hämodynamisch jederzeit stabilen Patientin verzichtet. Es erfolgte noch am selben Tag die Verlegung ans Zentrumsspital Insel Bern.

Es erfolgte eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung. Die Gerinnungssituation stabilisierte sich unter der weiteren Vitamin-K-Gabe, und es konnte



Überblick Inhibitoren/INR-steigernde, Induktoren/INR-absenkende und potenziell DILI-auslösende Substanzen (4, 5, 6)

Tab. 1		
Inhibitoren/INR-Steigerung	Induktoren/INR-Absenkung	potenziell DILI-auslösende Medikamente
Azol-Antimykotika: Fluconazol, Ketoconazol (starke Inhibitoren)	Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital	Analgetika: Paracetamol (akute Toxizität bei Überdosierung), Diclofenac
Antibiotika: Clarithromycin, Erythromycin, Cotrimoxazol	Antibiotika: Rifampicin (potentester bekannter Induktor)	Antibiotika: Amoxicillin/Clavulansäure (häufigste DILI-Ursache weltweit), Isoniazid, Nitrofurantoin
Antiarrhythmika: Amiodaron (hochrelevant aufgrund langer Halbwertszeit)	Phytopharmaka: Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Antiparasitika: Ivermectin (seltene, aber dokumentierte hepatotoxische Verläufe)
Statine: Atorvastatin, Simvastatin (moderat)		Sonstige: Amiodaron, Methotrexat, anabole Steroide

Verlauf Blutwerte der Patientin, Normwert und Einheit in Klammern

Tab. 2							
Datum	16.01. 2024	29.01. 2024	25.04. 2024		16.01. 2024	29.01. 2024	25.04. 2024
Hb (120–156 g/l)	155	146	142	Kreatinin (45–84 µmol/l)	57	52	72
Lk (3.9–10.2 g/l)	6.3	8.64	7.03	eGFR (CKD-EPI, >60 ml/min/1.73m ²)	>90	>90	>90
Tc (150–370 g/l)	174	232	180	ASAT (<35 U/l)	1260	614	66
INR	8.48	2.75	1.08	ALAT (<35 U/l)	1331	447	53
CRP (<5 mg/l)	2.4	7	–	GGT (<40 U/l)	315	267	56
Natrium (136–145 mmol/l)	144	139	140	Bilirubin gesamt (<21 µmol/l)	61	270	17.8
Kalium (3.4–5.1 mmol/l)	3.8	3.6	3.5	direktes Bilirubin (<5 µmol/l)	51	229	–

schliesslich überbrückend mit Enoxaparin (Clexane®) begonnen werden. Die Leberwerte stabilisierten sich nun, und es ergaben sich keine Hinweise für eine drohende Leberinsuffizienz. Als Ursache wurde unter anderem an eine auto-immune, an eine virale oder eine medikamenteninduzierte akute Hepatitis gedacht. Die serologischen und mikrobiellen Proben (Blutkulturen, Urinkultur, Nasopharyngealabstrich) ergaben keinen Hinweis auf eine bakterielle oder virale Ursache (EBV, CMV, HSV-1 und -2, HAV, HBV, HCV, HEV sowie Influenza und Covid-19). Auch die Autoimmunodiagnostik zeigte sich negativ bzw. unspezifisch (ANA leicht positiv, leichte Erhöhung Gesamt-IgM bei 3.65 g/l). In der Kontrastmittel-CT (Thorax-Abdomen) zeigten sich leicht undulierte Leberkonturen sowie eine fokale retroperitoneale Lymphadenopathie auf Höhe der Leber. Zudem wurde eine Splenomegalie ohne Aszites gesehen. Es wurden keine pathologischen Veränderungen an den Lebergefässen gefunden.

Im weiteren Verlauf wurde bei weiterhin unklarer pathophysiologischer Ätiologie eine Leberbiopsie durchgeführt, welche eine ausgeprägte lymphozytäre Entzündung im Bereich der Pfortader und der Leberläppchen, begleitet von vereinzelt nicht gruppierten Plasmazellen, Einzelzellapoptosen sowie Gruppennekrosen (ca. 10 % der Gesamtfläche), zeigte. Eine geringe Cholestase war ebenfalls nachweisbar. Der histologische Befund war in erster Linie mit einer «Drug-Induced Liver Injury» (DILI) vereinbar. Eine Autoimmunhepatitis wurde aufgrund der histopathologischen und serologischen Befunde als «unwahrscheinlich» eingeschätzt.

Diagnostischer Schritt 3: Verdacht auf DILI durch Phenprocoumon oder Ivermectin

Glücklicherweise konnte im Verlauf eine Leberinsuffizienz als Ursache der INR-Entgleisung ausgeschlossen werden.

Der Übergang von einer akuten Hepatitis zu einem akuten Leberversagen ist ein komplexer Prozess, der durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen gekennzeichnet ist. Der Pathomechanismus ist geprägt von massiven Hepatozytennekrosen und Apoptosen und damit von der Aktivierung des innate Immunsystems. Es kommt zu einer sterilen Entzündung durch DAMPs und zytokin-induziertem Multiorganversagen (13).

Die Drug-Induced Liver Injury (DILI) ist eine Leberschädigung, die durch Medikamente oder Chemikalien verursacht wird und von milden Funktionsstörungen bis zu akutem Leberversagen reichen kann. Die Pathophysiologie umfasst mehrere Mechanismen: direkte toxische Wirkungen, immunvermittelte Reaktionen, mitochondriale Dysfunktionen und oxidativen Stress. Häufige Auslöser von DILI sind Paracetamol, das durch den Metaboliten NAPQI zu oxidativem Stress führt, Phenprocoumon und Antibiotika, Antiepileptika und NSAR. Statine sind ebenfalls mit DILI vergesellschaftet, insbesondere bei genetisch prädisponierten Patienten. Andrade et al. konnten zeigen, dass Phenprocoumon in einigen Fällen zu signifikanten Leberfunktionsstörungen führen kann, die mit einer immunologisch vermittelten Reaktion verbunden sind (14–19). Im vorliegenden Fall kamen als mögliche Auslöser für die DILI sowohl das Phenprocoumon als auch das Ivermectin infrage. In der Literatur sind Fälle von DILI bei beiden Substanzen beschrieben, allerdings häufiger für Phenprocoumon. Auch eine Latenz zwischen Beginn der Therapie und dem Auftreten einer Leberschädigung ist für Phenprocoumon mehrfach beschrieben worden.

Im vorliegenden Fall wurde eine akute Hepatitis durch Phenprocoumon als wahrscheinlichste Diagnose postuliert. Nach Rücksprache mit dem zuständigen Hämatologen wurde die Phenprocoumon-Therapie nach 12 Monaten nun endgültig gestoppt und auf Apixaban (Eliquis®, 2x 2,5 mg pro Tag) gewechselt. Die Anwendung von DOAK

bei Sinusvenenthrombose entspricht einem Off-Label-Use. 1. Wahl ist v. a. im akuten Geschehen Heparin i.v., gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (18). Begründet wurde die Off-Label-Therapie in dieser Konstellation mit der Diagnose einer Phenprocoumon-induzierten Hepatitis und der Risikokonstellation eines Rezidives der Sinusvenenthrombose (vorliegende Thrombophilie, bestehende Risikofaktoren einschliesslich einer längerfristigen Bettlägerigkeit).

Im nahen zeitlichen Verlauf sanken die Transaminasen deutlich. Auch klinisch zeigte sich eine markante Verbesserung. Nach 10 Tagen stationärer Behandlung konnte die Patientin im guten Allgemeinzustand und mit einem leichten Rückgang des Ikterus in die enge hausärztliche Nachbetreuung entlassen werden.

In der hepatologischen Verlaufskontrolle rund zwei Wochen nach Entlassung bestand weiter ein leichter Sklerenikterus. Der INR lag weiterhin bei 2.75. Da ein Vitamin-K-Mangel bzw. die anhaltende Wirkung von Phenprocoumon in Betracht gezogen wurde, erfolgte eine weitere INR-Korrektur mittels Vitamin K.

Die Cholestaseparameter (Bilirubin 270 µmol/l, ALAT 727 U/l) zeigten einen rückläufigen Verlauf. Eine symptomatische Therapie mit Quantalam und Rückfettung bei Pruritus wurden abgegeben, was eine deutliche Besserung brachte. Im weiteren Verlauf sanken die Leberwerte weiter, und auch der INR normalisierte sich nach einigen Wochen wieder. Im MRI zeigte sich eine deutliche Rekanalisation der betroffenen Sinusvene, wenngleich ein Restthrombus persistierte. Die Antikoagulation mit Apixaban wurde unbegrenzt fortgeführt.

Abschliessende Diagnose

Akute Hepatitis ohne schwergradige Störung der Lebersynthesefunktion und INR-Entgleisung a.e. bei DILI durch Phenprocoumon.

Die langsame Normalisierung der Leberwerte nach Sistieren des auslösenden Medikaments spricht ebenfalls für eine DILI. Glücklicherweise war der weitere Verlauf glimpflich, und die Patientin blieb ohne bleibende

Key Messages

Im klinischen Alltag sind INR-Entgleisungen häufig, und oft findet sich keine spezifische Ursache. Wichtig ist es, neben der Suche nach den (viel häufigeren) Medikamenteninteraktionen auch an ein Lebersversagen oder eine akute hepatozelluläre Hepatitis zu denken, insbesondere bei klinischen Hinweisen. Inwiefern der Pruritus tatsächlich durch eine primäre Hauterkrankung ausgelöst worden war (atopische Dermatitis?, Skabies?) oder gar bereits ein Symptom der Hyperbilirubinämie war, lässt sich retrospektiv nicht mehr sicher differenzieren. Dieser Fall unterstreicht die Bedeutung der Untersuchung von Leberfunktionen bei ungewöhnlichen oder anhaltenden INR-Entgleisungen, um mögliche medikamenteninduzierte Leberschäden frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln.

Lebersynthesstörungen. Schwere Verläufe der DILI durch Phenprocoumon sind ungewöhnlich, es sind aber durchaus Fälle von schwerem Lebersversagen beschrieben. Entscheidend in der Behandlung sind die sofortige Sistierung der auslösenden Substanz (in diesem Fall Phenprocoumon) und die Umstellung auf eine alternative Substanz, wie in diesem Fall erfolgt ist (20).

Dr. med. Roman Hari

Stadtbach Praxis
Lyssachstrasse 32
3400 Burgdorf
roman.hari@hin.ch

+ Interessenkonflikte

Die Autorenschaft hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

DOI: <https://doi.org/10.23785/PRAXIS.2026.07.007>

Abkürzungen

APS	Antiphospholipid-Syndrom
DILI	Drug-Induced Liver Injury
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat
SVT	Sinusvenenthrombose
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Historie

Manuskript eingegangen: 30.12.2025
Angenommen nach Revision: 29.06.2026

Literatur

- Weimar et al., Zerebrale Venen- und Sinusthrombose, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 13.05.2026)
- Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1457-1465.
- Field et al, Study of Rivaroxaban for Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Controlled Feasibility Trial Comparing Anticoagulation With Rivaroxaban to Standard-of-Care in Symptomatic Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke.* Volume 54, Issue 11, November 2023; Pages 2724-2736.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019, 70(6), 1222-1261
- Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury (NIH), nih.gov, abgerufen 14.04.2026.
- The Flockhart Table™ (Indiana University School of Medicine), iu.edu, abgerufen 14.04.2026.
- Wedemeyer, H., Manns, M. P., & Altraif, I. (2020). Hepatitis C Virus Infection: Epidemiology and Clinical Manifestations. *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 2625-2630.
- Salahuddin, M., & Kim, W. R. (2019). Hepatitis B and Hepatitis C in the United States: A Review. *JAMA*, 322(6), 526-536.
- Kamar, N., Bendall, R., Cintas, P., et al. (2019). Hepatitis E Virus: A Global Review. *Lancet Infectious Diseases*, 19(7), e206-e217.
- Zhao, Z., Zhu, J., & Wang, M. (2021). Drug-Induced Liver Injury: Incidence, Mechanisms, and Pathogenesis. *Hepatology*, 73(5), 2167-2181.
- Chalasani, N., Hayashi, P. H., Bonkovsky, H. L., et al. (2020). Global perspectives of drug-induced liver injury: A review. *Liver International*, 40(1), 8-18.
- Manns, M. P., Czaja, A. J., Gorin, L. A., et al. (2019). Autoimmune Hepatitis: A Review of Current Diagnosis and Management. *Hepatology*, 69(3), 1081-1099.
- Szabo, G., & Saha, B. (2020). Alcoholic Hepatitis: Mechanisms of Injury and Management. *Hepatology*, 71(1), 106-118.
- Bernat et. Al (2010). Acute liver failure. *The Lancet*, Vol. 376, Issue 9736, 190-201.
- Kaplowitz, N. (2004). Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, 40(6), 1062-1076.
- Lee, W. M. (2008). Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity. *Gastroenterology*, 135(3), 805-820.
- Andrade R. J. et al. (2006). Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*, 44(4):1581-8.
- Roth, S. H., et al. (2006). Liver injury caused by statins: a review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 31(6), 585-591.

19. Bousser, M.G., & Ferro, J.M. (2008). Cerebral venous thrombosis: an update. *The Lancet Neurology*, 7(2), 162-170.
20. Dufour, M. N., Gannon, A. N., et al. (1998). Liver injury induced by oral anticoagulants: a retrospective study of 210 cases. *The Journal of Clinical Gastroenterology*, 26(4), 318-322.