

# Immunmodulerande läkemedel

Sammanställt av LUPP, läkemedelsupplysningen i Västra regionen (lupp.su@vgregion.se) i samarbete med TG reumatologi

## Innehåll

Konventionella syntetiska immunmodulerande läkemedel	2
Målinriktade syntetiska immunmodulerande läkemedel	5
Biologiska immunmodulerande läkemedel	6
TNF-hämning	6
B-cellsdepleterande preparat	6
Hämmare av T-cellsaktivering	7
Hämmare av interleukin-1	7
Hämmare av interleukin-6	8
Hämmare av interleukin-17	8
Hämmare av interleukin-12 och/eller interleukin-23	9

## Konventionella syntetiska immunmodulerande läkemedel

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
azatioprin (Imurel)	T-cell B-cell (mindre påverkan)	<i>Verkningsmekanismen är inte klarlagd.</i> Prodrug som metaboliseras till den aktiva metaboliten 6-merkaptopurin. Hämmar metabolism och nysyntes av purin vilket leder till hämmad syntes av DNA och RNA och minskad cellproliferation. Metaboliter inkorporeras även direkt i RNA och DNA resulterande i nedbrytning av kromosomer och syntes av felaktiga proteiner. Hämmar cellmedierad hypersensitivitetsreaktion och orsakar förändringar i antikroppsproduktionen genom att cellproliferationen hämmas i immunförsvarets induktionsfas. Hämmar T- mer än B-cellsaktivitet.
ciklosporin (Sandimmun, Ciklosporin IVAX)	Immunofiliner (cyklofilin, FK-bindningsproteiner) kalcineurinhämning T-cell B cell	Binder till och bildar komplex med flertal immunosuppressiva bindningsproteiner s.k. cyklofiliner vilka återfinns i alla cellulära rum och har betydelse i proteinregleringen. Det troligen viktigaste cyklofilin-ciklosporin-komplexet (CypA) sett till dess immunmodulerande effekter är kalcium-kalmodulin-aktiverat kalcineurin. Kalcineurin är nödvändig för tidig transkription av flera cytokiner varför ciklosporin denna väg hämmar aktivering av T-celler inklusive frisättning av IL-2 och interferon-gamma, samt aktivering av B-celler vilket inkluderar frisättning av IL-4 och CD40 ligand. Ciklosporin hämmar T-cellsaktivering i huvudsakligen första fasen (bl. a. IL-2, IL-3, IL-4, TNF).
cyklofosamid (Sendoxan)	B-celler T-celler DNA	Prodrug som är inaktiv tills den metaboliseras i levern till fosforamidsenapsgas och biprodukten akrolein. Kan därför ges peroralt utan att mag-tarmkanalen skadas. Fosforamidsenapsgas interfererar med DNA genom s.k. "DNA-DNA interstand" och "DNA-protein crosslinking". Orsakar lymfopeni (B- och T-celler). Utövar även immunomodulerande effekter och hämmar B- och T-lymfocytaktivitet. Bl. a. inhibieras den proliferativa responsen av IL-2. I lägre doser har minskad sekretion av immunoglobulin beskrivits.
everolimus (Certican m.fl.)	mTOR-hämmare	Binder till det intracellulära proteinet FKBP-12 och bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av det regulatoriska kinaset mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR fosforylerar proteiner som är viktiga för cellcykelreglering, angiogenes och cellproliferation.
hydroxiklorokin (Plaquenil)	Enzymaktivitet Prostaglandinsyntes Fagocytfunktion Cytokiner	<i>Verkningsmekanismen är inte klarlagd.</i> Ackumuleras i cellernas lysosomala strukturer, (t.ex. i lymfocyter, makrofager, fibroblaster, granulocyter) och utövar där effekter som kan modifiera cellernas inflammationssvar. Föreslagna mekanismer inkluderar bl. a. modulerad enzymaktivitet (av fosfolipas, kolinestras, proteas, hydrolas m.m.), hämmad prostaglandinsyntes, stabilisering av lysosomala membraner, hämmad fagocytfunktion och minskad antigenprocessning och presentation. Förhindrar migration av neutrofiler och eosinofiler. Uppvisar hämmande effekt på flera pro-inflammatoriska cytokiner inkluderat IL-1, IL-6 och IFN- $\gamma$ och fungerar även som antioxidant.

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
klorambucil (Leukuran)	DNA	Derivat av senapsgas och fungerar som bifunktionell alkylare. Interfererar med DNA genom s.k. "DNA-DNA interstrand crosslinking" och "DNA-protein crosslinking". Resultatet är störning av DNA-replikation och RNA- och nukleotid transkription.
klorokinfosfat (Klorokinfosfat Recip)	Enzymaktivitet Prostaglandinsyntes Fagocytfunktion Cytokiner	<i>Verkningsmekanismen är inte klarlagd.</i> En svag bas som ackumuleras i cytoplasmiska vesiklar och ökar deras pH. Tros därigenom påverka flera subcellulära funktioner. Föreslagna mekanismer inkluderar bl. a. modulerad enzymaktivitet (av fosfolipas, kolinestras, proteas, hydrolas m.m.), stabilisering av lysosomala membraner, hämning av fagocytfunktion och minskad antigenprocessning och presentation. Uppvisar hämmande effekt på flera pro-inflammatoriska cytokiner inkluderat IL-1, IL-6 och IFN- $\gamma$ och fungerar även som antioxidant.
kolkicin (Colrefuz, Colchimex m.fl.)	Neutrofiler	Har föreslagits interferera med inflammatorisk respons involverande huvudsakligen neutrofiler. Binder till tubulin och depolymeriserar därigenom mikrotubuli som spelar viktig roll i processer relaterade till cellstruktur och rörelse. Neutrofiler uppvisar därigenom försämrad motilitet och chemotaxis. Har även visats minska utsöndring av chemotaktiska faktorer (ex. leukotrien B), minska produktionen av IL-1 $\beta$ och IL-18 och försämra funktionen hos lysosomala strukturer hos neutrofiler vilket sammantaget också minskar migrering, inflammation och fagocyterande aktivitet.
leflunomid (Arava)	T-cell B-cell Histamin COX-2	Hämmer DHODH, ett enzym lokaliserat i mitokondrierna som har en nyckelfunktion i pyrimidinsyntesen. Minskad syntes av pyrimidin i T- och B-celler interfererar med RNA och proteinsyntes och hämmer cellcykelprogression från G1-fas. Aktiviteten hos T- och B-celler störs därigenom och bl. a. immunoglobulinproduktionen undertrycks. Leflunomid förefaller även reducera histaminutsöndring, hämna aktivering av NF- $\kappa$ B samt hämna cyklooxygenas-2 (COX-2). <i>In vitro</i> -studier har visat på minskad aktivitet, proliferation och aggregation av mononukleära celler. I högre koncentrationer hämmar leflunomid även tyrosinkinaser in vitro.
metotrexat (Metotab, Ebetrex m.fl.)	T-cell B-cell Histamin Cytokiner Replikation	En folatanalog. Den huvudsakliga antiinflammatoriska effekten vid lågdosbehandling tros uppnås genom hämning av det folsyraberoende enzymet AICAR. Detta hämmer i sin tur adenosindeaminas varför intra- och extracellulära koncentrationen av adenosin ökar. Adenosin binder till A2- och A3-receptorer som uttrycks av immunceller vilket hämmer lymfocytproliferation och minskar sekretion av proinflammatoriska cytokiner inklusive TNF, IFN- $\gamma$ och IL-6 och ökar produktionen av anti-inflammatoriska cytokiner såsom IL-10 och IL-1RA. Resultatet är bl. a. minskad makrofagaktivering och övergång från Th1- till Th2-cellrespons. Metotrexat hämmar även thymidylatsentetas (TYMS), vilket resulterar i minskad pyrimidinsyntes och därigenom proliferationen av inflammatoriska celler, och dihydrofolatreduktas (DHFR), vilket hämmar transmetyleringsreaktioner som är centrala för flera cellulära funktioner.

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
mykofenolsyra (CellCept, Myfortic m.fl.)	T-cell B-cell Replikation Adhesion	Hämmar selektivt och ickekompetitivt inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH) och hämmar därigenom nysyntes av guanosin-nukleotider. Till skillnad från andra celler saknar T- och B-lymfocyter förmåga att använda alternativa syntesvägar vilket följaktligen leder till hämrad cellproliferation och minskad cellöverlevnad. Mykofenolsyra binder även med fem gånger högre specificitet till IMPDH-subtyp II, som endast uttrycks av aktiverade T och B-celler, jämfört med subtyp I som återfinns i nästan alla celler.
Natriumaurotiomalat (Myocrisin) "Guldsalt"	T-cell B-cell TNF Celladhesion	Effekten tros huvudsakligen medieras via interaktion med tioler (ämnen innehållande en –SH-grupp) såsom cystein. Interagerar med Toll-like receptor 4 (TLR4) och tros denna väg minska aktivering av NF-κB hos antigenpresenterande celler. Hämmar även sekretion av flera pro-inflammatoriska cytokiner såsom IL-2, TNF och IL-12 och ökar nivåerna av antiinflammatoriska cytokiner. In vitro hämmas B-cellers IgM-produktion. Kan också interagera med tiolgrupper hos metalloproteaser såsom kollagenas och därigenom hämma deras aktivitet
sirolimus	mTOR-hämmare	Binder till det intracellulära proteinet FKBP-12 och bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av det regulatoriska kinaset mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR fosforylerar proteiner som är viktiga för cellcykelreglering, angiogenes och cellproliferation.
sulfasalazin (Salazopyrin)	T-cell B-cell TNF-hämning IL-1 Celladhesion	<i>Verkningsmekanismen är inte klarlagd.</i> Metaboliseras i tarmen till 5-ASA, som ej absorberas systemiskt, och sulfapyridin som tros stå för den huvudsakliga systemiska effekten vid inflammatoriska ledsjukdomar. Utövar hämmande effekt på NF-κB, inducerar apoptos av aktiverade T-celler, hämmar B-cellsaktivitet, minskar syntesen av IL-1 och TNF, hämmar leukotrinsyntesen och utövar hämmande effekt på adhesionsmolekyler för monocyter och granulocyter.
takrolimus (Prograf, Advagraf m.fl.)	Immunofiliner kalcineurinhämning T-cell B cell	Är liksom cyklosporin en kalcineurinhämmare. Bildar ett komplex med det intracellulära bindningsprotein FKBP-12 och interagerar på denna väg med kalcineurin och hämmar dess aktivitet. Transkription av cytokiner såsom IL-2 undertrycks därmed i T-celler vilket bl.a. hämmar T-cellsaktivering.
talidomid (Thalidomid Celgene)	TNF-hämning IL-2 IL-12 T-cell ratio kemotaxi	<i>Verkningsmekanismen är inte klarlagd.</i> Minskar selektivt nivån av TNF genom att bl. a. accelerera degraderingen av TNF -mRNA. Ökar nivåerna av IL-2 och interferongamma. Ökar aktiviteten av NK-celler och hämmar IL-12 produktion. Utövar hämmande effekt på neutrofilers kemotaxi. Påverkar T-cellsration av CD4/CD8 T-celler. Reducerar nysyntes av IgM. Inducerar nedreglering av intergrinreceptorer och andra adhesionsproteiner. Hämmar angiogenesen genom hämning av basic fibroblast growth faktor (bFGF).

## Målinriktade syntetiska immunmodulerande läkemedel

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
apremilast (Otezla)	Hämning av fosfodiesteras 4 (PDE4)	En oral småmolekylär hämmare av fosfodiesteras 4 (PDE4). PDE4 hör till gruppen av fosfodiesteraser som svarar för nedbrytning av cykliskt AMP (cAMP), en viktig s.k. second messenger som reglerar flertal centrala cellfunktioner genom aktivering av proteinkinaser. PDE4 är den dominerande fosfodiesterasen i inflammatoriska celler där inhibering av PDE4 leder till nedreglering av det inflammatoriska svaret genom minskat uttryck av bl. a. TNF $\alpha$ , IL-23 och andra pro-inflammatoriska cytokiner liksom ökade nivåer av anti-inflammatoriska cytokiner såsom IL-10.
baricitinib (Olumiant)	Jak-hämmare	En selektiv hämmare av JAK1 och JAK2. Januskinas (JAK) är en familj av tyrosinkinaser som förmedlar intracellulär signalering efter receptorbinding av olika cytokiner och hematopoetiska tillväxtfaktorer, däribland L-6, IL-23 och IFN- $\gamma$ . Signalering via JAK sker normalt genom aktivering av två av JAK-familjens fyra medlemmar (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) och olika cytokiner är i regel associerade med skilda signaleringskomplex. Den fortsatta intracellulära signaleringen efter aktivering av JAK sker via fosforylering och aktivering av framför allt familjen transkriptionsfaktorer förkortade STAT (signal transducer and activator of transcription). I cellkulturer minskar baricitinib produktionen av bland annat IL-6, IL-17 och IL-23.
filgotinib (Jyseleca)	Jak-hämmare	En selektiv hämmare av JAK1. Cytokiner vars effekter delvis medieras via JAK1 är bl. a. IL-2, IL-4, IL-6 och IFN $\gamma$ .
tofacitinib (Xeljanz)	Jak-hämmare	En selektiv hämmare av JAK1, JAK2, JAK3 och i mindre utsträckning Tyk2. I cellkulturer minskar tofacitinib, genom ffa hämning av JAK1 och JAK3, produktionen av bland annat IL-2, IL-4, IL-6 och IL-15.
upadacitinib (Rinvoq)	Jak-hämmare	En selektiv hämmare av JAK1. Cytokiner vars effekter delvis medieras via JAK1 är bl. a. IL-2, IL-4, IL-6 och IFN $\gamma$ .

## Biologiska immunmodulerande läkemedel

### TNF-hämning

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
adalimumab (Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi)	TNF-hämning	Human monoklonal IgG1-antikropp som binder till fritt och membranbundet TNF $\alpha$ och hämmar aktiviteten.
certolizumab (Cimzia)	TNF-hämning	Utgörs av den ena armen av den antigenbindande delen (Fab'-fragmentet) av en humaniserad antikropp som konjugerats med polyetylenglykol (PEG). Binder selektivt till TNF $\alpha$ och neutraliserar aktiviteten. Saknar således Fc-region, vilket normalt finns på en fullständig antikropp, och <i>in vitro</i> -studier visar att certolizumab därmed inte fixerar komplement eller inducerar antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet.
etanercept (Enbrel, Benepali, Erelzi)	TNF-hämning	Fusionsprotein bestående av två lösliga p75 (TNF)-receptorer kopplade till Fc-regionen av humant IgG1. Binder till både fritt och membranbundet TNF $\alpha$ samt även lymfotoxin $\alpha$ och hämmar deras aktivitet.
golimumab (Simponi)	TNF-hämning	Human monoklonal IgG1 $\kappa$ -antikropp som binder till fritt och membranbundet TNF $\alpha$ och hämmar aktiviteten.
infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly)	TNF-hämning	Chimerisk monoklonal IgG1-antikropp som binder till fritt och membranbundet TNF $\alpha$ och hämmar aktiviteten.

### B-cellsdepleterande preparat

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
belimumab (Benlysta)	B-cellshämning	En human monoklonal IgG1 $\lambda$ -antikropp som binder specifikt till BlyS (B-cell stimulerande protein) och hämmar överlevnaden av B-celler samt minskar differentieringen av B-celler till immunglobulinproducerande plasmaceller.
rituximab (Mabtera, Ritemvia)	B-cellshämning	En chimär mus/human monoklonal antikropp som binder antigenet CD20, ett protein lokaliserat på ytan av pre B- och mogna B-lymfocyter och bl. a. reglerar aktivering av cellcykeln. <i>In vitro</i> binder fab-domänen till B-lymfocyten och Fc-domänen kan inrikta immunsystemets effektorsteg till att mediera B-cellslys. Rituximab kan också initiera apoptos och påverka B-cellers förmåga att reagera på antigen och andra stimuli. Rituximab associeras med frisättning av cytokiner speciellt TNF och IL-6.

## Hämmare av T-cellsaktivering

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
abatacept (Orencia)	Hämmar T-cellsaktivering	Ett fusionsprotein bestående av cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen (CTLA-4), kopplat till Fc-domänen av humant IgG1. Abatacept hämmar aktivering av T-celler med CD28-uttryck genom selektiv hämning av en kostimulerande signal. Fullständig aktivering av T-celler kräver två signaler via antigen-presenterande celler: (1) igenkännande av specifikt antigen genom T-cellsreceptor samt (2) en ko-stimulerande signal. Den kostimulerande banan omfattar bindningen av CD80 och CD 86-molekyler på de antigenpresenterade cellernas yta till CD28-receptorn på T-lymfocyterna. Abatacept hämmar selektivt denna bana genom att CTLA-4-komponenten binder till CD80 och CD86.

## Hämmare av interleukin-1

<i>Substans (preparat)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Påverkan på immunsystemet</i>
anakinra (Kineret)	IL-1 typ 1 receptor (IL-1R1)	Är en icke-glykosylerad homolog av den anti-inflammatoriska cytokinen interleukin-1-receptorantagonist och binder kompetitivt till interleukin-1-receptorer av typ I (IL1RI) och hindrar därigenom IL-1 $\alpha$ och $\beta$ att binda till receptorn och utöva aktivitet. IL-1 $\alpha$ och $\beta$ hör till främsta mediatorerna av feber och inflammation hos människa. Dysreglerad IL- 1-aktivitet kan ses vid flera autoimmuna sjukdomar.
kanakinumab (Ilaris)	IL-1- $\beta$	En human monoklonal IgG1/ $\kappa$ -antikropp som selektivt binder till IL- 1 $\beta$ och därigenom förhindrar dess aktivitet. IL- 1 $\beta$ är en av de mest potenta cytokinerna i IL-1-familjen och är därigenom en av de främsta mediatorerna för feber och inflammation hos människa. Dysreglerad IL- 1-aktivitet kan ses vid flera autoimmuna sjukdomar.

## Hämmare av interleukin-6

sarilumab (Kevzara)	IL-6	En human monoklonal IgG1-antikropp som binder specifikt till både lösliga och membranbundna IL-6-receptorer och hämmar IL-6-medierad signalering. IL-6 är involverat i flertal fysiologiska och pro-inflammatoriska processer såsom migration och aktivering av monocyter samt B- och T-celler, induktion och syntes av akutfasproteiner i levern samt stimulering av hematopoes.
tocilizumab (RoActemra)	IL-6	En humaniserad monoklonal IgG1-antikropp som binder specifikt till både lösliga och membranbundna IL-6-receptorer och hämmar IL-6-medierad signalering. IL-6 är involverat i flertal fysiologiska och pro-inflammatoriska processer såsom migration och aktivering av monocyter samt B- och T-celler, induktion och syntes av akutfasproteiner i levern samt stimulering av hematopoes.

## Hämmare av interleukin-17

brodalumab (Kyntheum)	IL-17RA	En rekombinant human monoklonal IgG2-antikropp som binder till IL-17 receptor A (IL-17RA) och därigenom hindrar aktiviteterna av flera cytokiner i IL-17-familjen såsom IL-17A, IL-17F och IL-25. Cytokiner i IL-17-familjen uppreglerar flera inflammationsrelaterade gener i bl. a. fibroblaster, keratinocyter och endotelceller och förefaller vara centrala mediatorer vid vävnadsinflammation vid bl. a. psoriasis.
ixekizumab (Taltz)	IL-17A	En human monoklonal IgG4-antikropp som selektivt binder till IL-17A och hämmar interaktionen med IL-17-receptorn. Cytokiner tillhörande IL-17-familjen uppreglerar flera inflammationsrelaterade gener i bl. a. fibroblaster, keratinocyter och endotelceller och förefaller vara centrala mediatorer vid vävnadsinflammation vid bl. a. psoriasis. En subpopulation av T-hjälpar-celler (Th17) har befunnits stå för huvuddelen av produktionen av Th17.
sekukinumab (Cosentyx)	IL-17A	En human monoklonal IgG1/ $\kappa$ -antikropp som selektivt binder till IL-17A och hämmar interaktionen med IL-17-receptorn. Cytokiner tillhörande IL-17-familjen uppreglerar flera inflammationsrelaterade gener i bl. a. fibroblaster, keratinocyter och endotelceller och förefaller vara centrala mediatorer vid vävnadsinflammation vid bl. a. psoriasis. En subpopulation av T-hjälpar-celler (Th17) har befunnits stå för huvuddelen av produktionen av Th17.



## Hämmare av interleukin-12 och/eller interleukin-23

guselkumab (Tremfya)	IL-23 (subenhet p19)	En human monoklonal IgG1 $\lambda$ -antikropp som binder till subenheten p19 av IL-23 och därigenom förhindrar dess bindning till IL-23-cellytereceptorn. IL-23 har setts påverka differentiering, expansion och överlevnad av subgrupper av T-celler såsom Th17-celler och Tc17-celler och kan aktivera immunceller som producerar bl. a. IL-17A/F och IL-22. IL-23 produceras framförallt av fagocyterande och dendritiska celler och nivåerna av IL-23 har setts vara förhöjda i huden hos patienter med plackpsoriasis. Subenheten p19 delas också med IL-39, men dess betydelse för immunsystemet och psoriasis är oklar.
ustekinumab (Stelara)	IL-12 (subenhet p40) IL-23	Human monoklonal IgG1 $\kappa$ -antikropp som binder specifikt till p40-subenheten som återfinns hos cytokinerna IL-12 och IL-23 och därmed hämmar dessa cytokiners möjlighet att binda till respektive receptor. IL-12 och IL-23 produceras framförallt av fagocyterande och dendritiska celler och inducerar bl. a. utveckling av pro-inflammatoriska TH1-celler respektive TH17-celler. De biologiska effekterna av dessa två cytokiner tycks överlappa och samverka. Tillsammans med proteiner nedströms i signalkedjan har de föreslagits vara viktiga komponenter i bl. a. patofysiologin för psoriasis.

## Källor

Brunton LL, redaktör. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12:e uppl. New York: McGraw-Hill Companies; 2011.

Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, redaktörer. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.

Frans P. Nijkamp, Michael J. Parnham. Principles of Immunopharmacology. 3:e uppl. Basel: Springer; 2011. 728 s.

Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, redaktörer. Harrison's principles of internal medicine [Internet]. 19:e uppl. New York: McGraw Hill Education; 2015. Hämtad från: <http://harrisons.accessmedicine.com/>

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. Eighth edition. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2016. 760 s.

Sweetman SC, redaktör. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: Pharmaceutical Press. Elektronisk version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex; Uppdateras periodiskt [citerad 17 mars 2015]. Hämtad från: <http://www.micromedexsolutions.com/>

FASS [Internet]. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen, LIF; 2018. Hämtad från: [www.fass.se](http://www.fass.se)

MICROMEDEX® Healthcare Series [Internet]. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Uppdateras periodiskt. Hämtad från: <http://www.micromedexsolutions.com/>

Uppdaterad 2007-2013 Carina Tukukino/Anders Mellén/Susanna Wallerstedt

Uppdaterad 2014-2021 Johan Quester