

# Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

## Spier- en bindweefsel wordt geFOPt

Debby Lambregts-van Marrewijk, tandarts gehandicaptenzorg, bestuurslid VMBZ, CBT Amarant, Tilburg.



### Over Elinor Bouvy-Berends

Elinor Bouvy-Berends heeft haar professionele carrière als tandarts gewijd aan de mondzorg voor gehandicapten. Ze stond aan de wieg van de stichting BijTeR, een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde dat nu CBT Rijnmond heet. Zij is voorzitter geweest van de VMBZ en heeft onder andere een belangrijke rol gespeeld bij de ontwikkeling van richtlijnen rondom sedatie en anesthesiezorg op locaties buiten het ziekenhuis. Zo heeft zij in de loop van haar carrière veel contact gehad met AVG-artsen. Ook heeft zij een bijdrage geschreven voor het themanummer over mondzorg van het TVAZ (Tijdschrift van de Vereniging van Artsen in de Zorg voor mensen met een verstandelijke handicap) in 1996.

In het brede palet van de bijzondere tandheelkunde verlenen mondzorgverleners zorg aan mensen met een verstandelijke en/of lichamelijke beperking, zeldzame chromosomale of aangeboren afwijkingen, verworven hersenletsel, psychiatrische en angst- en kokhalsproblematiek. De AVG is als geen ander bekend met zeldzame chromosomale afwijkingen. FOP staat niet bekend om een link met verstandelijke beperking. In het kader van dit themanummer is dit toch een interessant ziektebeeld om te beschrijven, om de AVG's inzicht te geven in deze bijzondere en zeer zeldzame chromosomale afwijking en de grote impact van deze afwijking op de te verlenen (mond)zorg.

**Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is een zeer zeldzame genetische afwijking waarbij onder bepaalde omstandigheden heterotope ossificatie plaatsvindt; bot wordt gevormd in spieren, pezen, gewrichtsbanden en ander bindweefsel. Dit kan worden veroorzaakt door ontsteking of trauma, na vaccinatie of na stoten, als er een bult of blauwe plek is ontstaan. In dit interview vertelt Elinor Bouvy-Berends, de voorzitter van de patiëntenorganisatie FOP-stichting Nederland, meer over dit bijzondere, zeer invaliderende ziektebeeld, doelstellingen van de FOP-stichting en lopende onderzoeken.**

### Hoe ben je bij de FOP-stichting betrokken geraakt?

Bij Stichting BijTeR heb ik vanaf 1984 een jongentje van

destijds 4 jaar oud met FOP gedurende bijna 20 jaar onder behandeling gehad. Ik heb de invaliderende gevolgen van deze ziekte daardoor van dichtbij gezien. Hij kwam als 4-jarig jongentje binnenlopen, raakte op een gegeven moment in een rolstoel, zijn mondopening raakte steeds meer beperkt.

Samen met collega Peter Makkes, die zelf ook 2 patiënten had met FOP, en kaakchirurg Jacques Baart heb ik een artikel geschreven over FOP en dit in 2002 aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde. Dit artikel is helaas toen niet geaccepteerd, met als onderbouwing dat de incidentie van FOP dusdanig laag is dat de kans dat een algemeen practicus hiermee in aanraking komt vrijwel nihil is.

In 2004 is mijn patiënt overleden aan de gevolgen van FOP. In 2009 tipte zijn moeder de voorzitter om mij te vragen een presentatie te geven op het FOP-symposium. Dit was het eerste jaar dat de FOP-stichting subsidie kreeg via het ministerie van VWS. Daardoor konden ook internationale sprekers worden uitgenodigd; de grootheden van het FOP-onderzoek dr Frederick Kaplan en dr Eileen Shore van de University of Pennsylvania waren hier toen de voornaamste sprekers. Samen met 2 mondhygiënisten van CBT Rijnmond heb ik sindsdien diverse keren een lezing gegeven over mondverzorging en preventie bij de FOP-bijeenkomsten. Bij zo'n bijeenkomst werd ik in 2015 benaderd of ik interesse had om het bestuur te komen versterken. Zo ben ik vanaf 1 januari 2016 voorzitter geworden van de FOP-stichting.

### ***Wat is het doel van de FOP-stichting, en wat is op dit moment jouw grootste uitdaging in je rol als voorzitter?***

De FOP-stichting is een klassieke patiëntenorganisatie. Wij staan voor belangenbehartiging en informatievoorziening. Er wordt jaarlijks een wetenschappelijk symposium georganiseerd voor de patiënten, families en donateurs van de stichting. Omdat het een stichting is, is er geen sprake van leden, maar van donateurs. Dit zijn met name de FOP-families, betrokkenen en artsen/onderzoekers. Er zijn 120 donateurs, die jaarlijks wordt gevraagd een donatie te doen. Ook lotgenotencontact is een vereiste om als patiëntenorganisatie in aanmerking te blijven komen voor subsidie. Van dit woord houden we echter niet, dus de FOP-stichting noemt dit familiebijeenkomsten. In de eerste jaren na oprichting van de FOP-stichting in 2004 was alles gericht op wetenschappelijk onderzoek en de relatie arts-patiënt. Sinds in 2006 door Eileen Shore het gen is ontdekt wat FOP veroorzaakt, heeft het onderzoek een vlucht genomen. Er zijn anno 2020 echter nog steeds veel raadsels op het gebied van deze zeer complexe aandoening.<sup>1,2</sup>

Op een gegeven moment werd duidelijk dat belangenbehartiging op praktisch gebied meer naar voren moest komen. Sinds 2016 zet de FOP stichting zich ook in voor sociaal-maatschappelijke kwesties, zaken waar mensen met FOP in het dagelijks leven tegenaan lopen. Bijvoorbeeld de participatiewet, we kaarten aan dat deze niet goed functioneert. Voor mensen met FOP is het nog steeds erg moeilijk om in het arbeidsproces te kunnen deelnemen, of om stageplaatsen voor een opleiding te vinden. Sinds 2016 wordt er bij het jaarlijkse symposium ook een workshop met betrekking tot een sociaal-maatschappelijk issue georganiseerd.

Er moet verder een bestuursstructuur worden gevonden waardoor de continuïteit van deze kleine patiëntenorganisatie gewaarborgd kan worden. Ga maar na, er zijn in Nederland 10 patiënten bekend met Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Het is daarom een grote uitdaging om bestuursleden te vinden.

### ***Wat is bekend over de etiologie van FOP en wat is de prognose en levensverwachting?***

Het gen dat FOP veroorzaakt is ontdekt in 2006. De overerving is autosomaal-dominant en het gaat om een zeer zeldzame genetische mutatie. Hoe meer ze het onderzoeken, hoe meer ze ontdekken hoe complex de aandoening is. Er is sprake van een mutatie in Activine Receptor ACVR1. Activine reguleert de balans tussen botresorptie en botvorming normaal gesproken. Deze mutatie zorgt ervoor dat Activine A, die normaal als een antagonist van de receptor werkt en botvorming blokkeert, nu werkt als

een agonist van de receptor (de knop staat nu op 'aan') en hyperactieve botgroei induceert. Onder bepaalde omstandigheden, zoals bij ontsteking of trauma, ontstaan pijnlijke zwellingen van zachte weefsels. We noemen dit een flare-up. Het kan echter ook al ontstaan na vaccinatie of na stoten, als er een bult of blauwe plek is ontstaan. Er kan dan bot gevormd worden door de cellen in het spier- of bindweefsel, heterotopie ossificatie (HO). Er ontstaat een zwelling, die nog steeds wel eens wordt aangezien voor een tumor (zie afb 2). Dit heeft geregeld geleid tot onterechte biopsieën, toenemende mobiliteitsproblematiek en zelfs amputaties. En het trieste is dat iedere ingreep het ziektebeeld verergert. Er wordt uiteindelijk een soort tweede skelet gevormd, waardoor de patiënt uiteindelijk helemaal verstijft als er botbruggen over gewrichten ontstaan.<sup>3,4</sup> (zie afb 3).

Afbeelding 2. Zwellingen als klinisch beeld van een FOP flare-up.



Afbeelding 3. Het skelet van Harry Eastlack (1933-1973), een man die leefde met FOP, is tentoongesteld in het Mütter Museum in Philadelphia. Zijn skelet is een waardevol bezit voor artsen en wetenschappers die onderzoek doen naar FOP.

© the Mütter Museum of the College of Physicians of Philadelphia.

Het genotype verklaart niet altijd het fenotype. 96% van de populatie heeft de klassieke mutatie, maar je ziet in die groep een heel wisselend verloop van het invaliderende proces. Wel is het altijd zo dat eerst het hoofd-halsgebied verstijft, dan de romp, en vervolgens de extremiteiten. Maar bij de ene patiënt gaat het proces veel sneller dan bij de ander. De levensverwachting is daardoor heel wisselend. Nu is dit gemiddeld rond 40-50 jaar, maar er zijn ook uitzonderingen. Een enkeling wordt toch 70 jaar oud. De levensverwachting wordt beperkt door thoracale insufficiëntie door vervormingen van de wervelkolom en verbening van het thoracale gebied. Hierdoor neemt de longfunctie ernstig af en ontstaat ook vaak een ileus.

De prevalentie van FOP werd geschat op 1:2.000.000. Nu neemt men n.a.v. Frans onderzoek aan dat de prevalentie 1:1.500.000 is.<sup>5</sup> De verwachting is dat er vermoedelijk ongeveer 5.000 FOP patiënten zijn. Wereldwijd zijn er echter minder dan 900 mensen met FOP gediagnosticeerd. Dit betekent dus dat er nog veel mensen niet gediagnosticeerd zijn, zonder zicht op goede zorg. In Nederland is bij 10 personen de diagnose gesteld. In heel Afrika zijn er echter maar 21 patiënten gediagnosticeerd. Daarom is door een moeder van een FOP-patiënt in de VS het gigantische Tin Soldiers Project opgericht, om wereldwijd bewustzijn m.b.t. FOP uit te rollen en niet-gediagnosticeerde patiënten met name in moeilijk bereikbare gebieden in Afrika, China et cetera te identificeren.<sup>6</sup>

### ***Rond welke leeftijd wordt de diagnose meestal gesteld?***

Wereldwijd is de leeftijd van diagnose al wel naar beneden gegaan. De diagnose kan in feite al heel simpel bij de geboorte worden vastgesteld aan de hand van de kenmerkende afwijking van de grote teen bij FOP (zie afb 4), in een verder ogenschijnlijk gezonde baby. Dit is echter nog niet algemeen bekend. Ondanks inspanningen van de FOP-stichting is een routine check van tenen nog niet opgenomen in de standaard screening van pasgeborenen bij de consultatiebureaus. Bij jonge kinderen valt op dat zij het hoofd niet goed meer kunnen bewegen, het schoudergebied komt vast te zitten. In Nederlandse patiënten wordt de diagnose nu meestal gesteld op 2 tot 4-jarige leeftijd, als bijvoorbeeld na een val onverklaarbare zwelling ontstaat. Mensen met FOP willen een zelfstandig leven leiden, maar weten dat zij bij toenemend functieverlies steeds afhankelijker worden van anderen.

***50-80% van de patiënten ontwikkelt een ernstige beperking van de mondopening, en bij sommigen raakt de kaak door botvorming volledig op slot. Dit is een zeer invaliderende conditie, waarbij eten, praten, lachen, maar ook dagelijkse mondverzorging en tandheelkundige behandelingen ernstig bemoei-***

Afbeelding 4. Kenmerkende afwijking van de grote tenen bij FOP patiënt

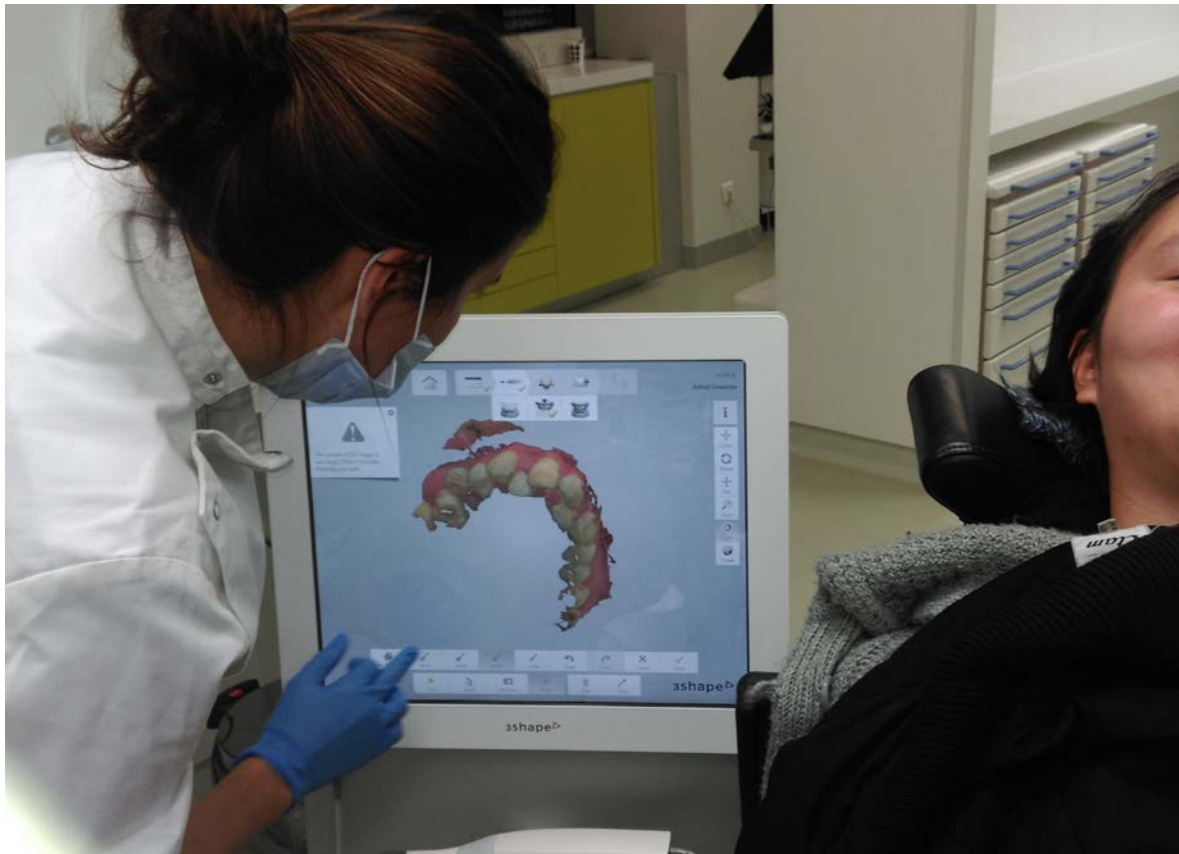


***lijkt worden. Het kan ook een risico voor aspiratie vormen als een patiënt misselijk is en braakt. De beperking van de mondopening kan bijvoorbeeld worden veroorzaakt door botvorming na intramusculaire injectie van anesthesievloeistof. Is intraossale anesthesie een veilig alternatief?***

In de tandheelkunde kan wel gebruik gemaakt worden van infiltratie-anesthesie in de omslagplooï en intraligamentaire anesthesie. Of intraossale anesthesie een veilige toedieningsvorm is bij FOP moet nog onderzocht worden.

***Waar kunnen en moeten tandartsen verder rekening mee houden in behandeling, diagnostiek en zorgplanning bij mensen met FOP? Uitneembare voorzieningen zoals een (gedeeltelijk) kunstgebit of frameprothese zullen bijvoorbeeld niet haalbaar zijn voor deze patiëntengroep als de mondopening in toenemende mate beperkt is. Intra-orale röntgen-diagnostiek en zelfs mondinspectie zullen op een gegeven moment dan ook niet meer mogelijk zijn.*** Het mondzorgteam zal de FOP-patiënten met name preventief moeten begeleiden; voorkomen dat er pijnklachten ontstaan of noodzaak voor risicovolle behandelingen ontstaat. Verder ook de mondsituatie vastleggen. Röntgendiagnostiek is moeilijk, want intra-orale foto's passen bij beperkte mondopening niet meer, en de rolstoelen passen meestal niet in een OPG-apparaat. Met innovatieve technieken zoals Cone Beam Computed Tomography is wel diagnostiek mogelijk. Bij ACTA is een NewTom CBCT-scanner, waar mensen in horizontale positie in kunnen liggen. Door een röntgenopname met behulp van de CBCT te combineren met de digitale beelden verkregen met een intraorale scanner kan een model worden gemaakt waarop de stand van de dentitie en de relatie van de tandbogen goed zichtbaar worden (zie afb 5 a en 5b). Aan de hand van een dergelijk model zou bijvoorbeeld een mondhygiënist heel specifieke adviezen kunnen geven

Afbeelding 5a. Beeldvorming met behulp van intra-orale scanner.



Afbeelding 5b. 3-D model van de kaken, geprint met informatie van de intra-orale scan.



voor gebitsreiniging. Als in de toekomst het mogelijk zou worden om een ingreep onder bescherming van medicatie uit te voeren, dan zou aan de hand van een dergelijk model stabilisatieplaatjes gemaakt kunnen worden om de nieuwe kaakrelatie stabiliseren.

Mandibulaire geleidingsanesthesie is op tandheelkundig vlak dé veroorzaker van het op slot raken van de kaken. Naar aanleiding van de injectie ontstaat in het spierweef-

sel een proces van botvorming. Trismus is in geval van FOP het gevolg van verbotting in het spierweefsel rondom de kaken, en is niet terug te voeren op een pathologisch proces in het kaakgewricht. Er vormen botuitlopers van zygoma naar opstijgende tak van de mandibula en er ontstaan malocclusies. Het is dus heel belangrijk om goed te blijven nadenken over de gevolgen die iedere ingreep kan hebben bij FOP.

Afbeelding 6. In geval van orthodontische behandeling bij FOP patiënten streven naar behoud van protrusie van het bovenfront om ruimte te behouden voor voedselpassage als in een later stadium de kaken op slot zijn geraakt.



Orthodontische behandeling is mogelijk, maar men zal altijd streven naar een zekere afstand tussen boven- en ondertanden (zie afb 6) om ruimte te behouden voor voedselpassage als op latere leeftijd de kaken op slot zijn geraakt. Het kauwen en naar de mond brengen van voedsel of drinken wordt door de aandoening overigens ook steeds problematischer. De patiënten gebruiken aangepaste hulpmiddelen; lange vorken, verlengde rietjes van minstens 50 cm.

#### ***Is er verminderd risico op aanhechtingsverlies van tanden en kiezen in het kaakbot t.g.v. parodontitis bij Fibrodysplasia Ossificans Progressiva?***

Ik heb in 2009 een globale tandheelkundige visuele inspectie gedaan bij een aantal Nederlandse patiënten met FOP. Er is wel sprake van een gingivitisbeeld, maar DPSI-score opnemen is zelden mogelijk bij de volwassen patiënten, evenals radiologische beeldvorming. Pijnklachten hebben eigenlijk altijd te maken met cariësactiviteit. De patiënten hebben vaak energierijk -en daardoor cariogeen- voedsel in hun dieet, omdat op gewicht blijven een probleem is. Er is nauwelijks of geen onderzoek naar mondgezondheid bij FOP en daarom nog niet bekend of er een relatie bestaat tussen FOP en parodontitis. Bewustwording op het gebied van mondgezondheid is essentieel. In 2021 gaan bachelor studenten tandheelkunde bij de afdeling parodontologie ACTA een literatuurstudie doen naar FOP en kaakproblematiek. Onderzoek en richtlijnontwikkeling betreft mondgezondheid bij FOP staat nog in de kinderschoenen. Ik ben door de International Clinical Council (ICC) on FOP gevraagd een bijdrage te leveren aan de update van de tandheelkundige paragraaf in de richtlijn 'Medical Management on FOP'.

#### ***Op welke manier zou tandheelkundige lange termijn zorgplanning vormgegeven kunnen worden, met optimale preventie van deze specifieke problematiek? Moet er in een vroeger stadium van cariës of parodontitis extractie worden overwogen om te voorkomen dat je in een verder gevorderd stadium waarbij pijnklachten kunnen ontstaan er wellicht niet meer voldoende toegang tot de mond zal zijn voor uitgebreidere tandheelkundige behandeling? Of moet zelfs preventief verwijderen van de grote kiezen worden overwogen, zoals ook preventieve extractie van de verstandskiezen in specifieke gevallen geïndiceerd is?***

Ik pleit voor het in stand houden van de occlusie, dus geen tandboogverkorting. Wel worden veelal de verstandskiezen verwijderd en kan worden overwogen een premolaar te verwijderen ten behoeve van ruimte voor voedselpassage. Dit is echter alleen mogelijk met minimaal trauma door een ervaren kaakchirurg onder algehele anesthesie.

#### ***Ook intuberen t.b.v. behandeling onder algehele anesthesie is een uitdaging bij een ernstig beperkte mondopening. Hoe wordt met deze problematiek omgegaan als een patiënt pijnklachten ontwikkelt?***

Algehele anesthesie is alleen veilig in handen van anesthesiologen met een grondige kennis van FOP. Er wordt altijd gebruik gemaakt van fiberoptic intubatie bij narcose. Positionering van de patiënt met behulp van ondersteunende vacuümkussens is erg belangrijk. Er moet zo min mogelijk traumatisch behandeld worden.

#### ***Welke onderzoeken die op dit moment worden uitgevoerd zijn relevant voor FOP, en hoe kunnen inzichten in de processen van botvorming en -resorptie bij FOP ook andere patiënten baten?***

De bakermat van het FOP-onderzoek ligt in Philadelphia, University of Pennsylvania USA. In Nederland is het FOP expertisecentrum in het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Hier vindt zowel preklinisch als klinisch onderzoek plaats. Op dit ogenblik worden in het FOP expertisecentrum twee fase 2/3 clinical trials uitgevoerd waarvoor ook FOP-patiënten uit de ons omringende landen naar het VUmc komen. In het LUMC in Leiden wordt belangrijk preklinisch onderzoek verricht.

Bij mijn aantreden als voorzitter in 2016 liep er slechts één fase 2/3 klinisch geneesmiddelenonderzoek: De MOVE trial met Palovarotene van het farmaceutische bedrijf Clementia, inmiddels overgenomen door de farmaceut IPSEN. Sindsdien wordt er een belangrijke toename gezien van FOP onderzoek en lopen er nu 6 klinische onderzoeken, 4 preklinische onderzoeken en 6 onderzoeken in de laboratoriumfase. Maar anno 2020 zijn er nog géén medicijnen goedgekeurd die de botvorming kunnen verminderen, of mogelijk verhinderen.

De aandoening is zo complex, dat dit waarschijnlijk niet te genezen zal zijn. Er is wel veelbelovend onderzoek naar medicatie dat de heterotopie ossificatie zal kunnen beheersen of verminderen. Onze hoop richt zich op ontwikkeling van medicamenten, waarmee onder medicamenteuze paraplu toch operaties mogelijk zouden worden, waarbij heterotopie ossificatie in o.a. het kaakgebied beperkt zou kunnen blijven.

ACTA-onderzoekers Ton Schoenmaker en Teun de Vries, celbiologen werkzaam op de afdeling Parodontologie, hebben in een uniek onderzoek het parodontaal ligament van geëxtraheerde elementen van FOP-patiënten en van gezonde vrijwilligers geïsoleerd en hier een onderzoeksmodel van gemaakt. In dit weefsel zitten zowel osteoblasten als osteoclasten. Zij bestuderen het effect van verschillende stoffen op de activiteit van osteoblasten en osteoclasten.

De International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association IFOPA ([www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)) brengt tweemaaljaarlijks onderzoekers en artsen bijeen in het DDF Drug Development Forum. In 2019 kwamen in de vierde DDF in Orlando in de VS meer dan 160 artsen/onderzoekers bijeen en zijn de laatste ontwikkelingen in het FOP onderzoek gepresenteerd. Aan FOP Stichting Nederland de eervolle uitnodiging om eind 2021 gastheer/vrouw te zijn voor de vijfde DDF in Haarlem. Als de wereld nog niet veilig is met betrekking tot COVID-19 wordt het (helaas) een online meeting!

Er is ook een niet-genetische aandoening die heterotopie ossificatie veroorzaakt. Hierbij wordt botvorming geïnduceerd door trauma, bijvoorbeeld bij brandwonden, amputatie of bij verwonding na explosie. Deze afwijking komt vooral voor bij oorlogsveteranen. De onderzoeken die momenteel plaatsvinden rond FOP, kunnen wellicht deze groep patiënten en ook patiënten met bepaalde typen kanker in de toekomst helpen.

[debbyvanmarrewijk@gmail.com](mailto:debbyvanmarrewijk@gmail.com)

### In Nederland lopen op dit moment twee clinical trials onder leiding van Dr. Marelise Eekhoff vanuit het FOP Expertise Centrum in het Amsterdam UMC/locatie VUMC:

1. De Lumina-1 trial met het middel garetosmab van Regeneron, een biofarmaceutisch bedrijf in de VS. Garetosmab is een zogenaamd monoclonal antilichaam, specifiek ontwikkeld om de werking van Activine-A op het botvormingsproces te verhinderen. De studie loopt sinds april 2018 in het AUMC/ Locatie VUmc. De eerste resultaten zijn gepubliceerd en waren positief. Helaas maakte Regeneron eind oktober 2020 bekend de Lumina-1 trial per direct te stoppen vanwege het overlijden van een deelnemer waarvan een andere onderliggende oorzaak niet direct duidelijk was. Een moeilijk bericht voor alle deelnemers en de FOP gemeenschap over de gehele wereld, maar wel de harde realiteit in menig klinisch geneesmiddelenonderzoek. Naar verwachting zal in januari 2021 het oordeel van de DSMB (Data Safety Monitoring Board) worden uitgebracht.
2. STOPFOP project met saracatinib.  
Dit academisch onderzoek is mogelijk dankzij financiering door de EU en het IMI (Innovative Medicine Initiative). Het onderzoek wordt uitgevoerd in Amsterdam, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland. In de klinische trial kijkt men naar het effect van saracatinib op abnormale botvorming bij patiënten met FOP. In het laboratorium kijkt men naar de mogelijke toepassing van saracatinib bij chirurgie om ongewenst bot te verwijderen.  
Door de Covid-19 maatregelen is pas in augustus 2020 de eerste patiënt geïncubeerd in deze studie. Het AUMC had hierbij de primeur.

### Toekomstmuziek?

Inmiddels zijn er wereldwijd hooggespannen verwachtingen ten aanzien van Gentherapie. Vanuit het FOP expertisecentrum vertelt Gerard Pals, klinisch moleculair geneticus ons dat gentherapie voor FOP buitengewoon veel moeilijker is dan voor de meeste andere erfelijke ziekten. Niet omdat de mutatie zo lastig is om te repareren, maar omdat je alleen die cellen wilt bereiken die de verbotting bereiken. Er is nog een lange weg te gaan.

### Referenties

1. FOP stichting Nederland 2020 URL: <https://fopstichting.nl/fop-stichting-nederland/onze-missie/>
2. Bruin S de. Als bot je lichaam op slot zet. Ter gelegenheid van 15 jaar Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Stichting Nederland. Utrecht: Libertas Pascal; 2019. p. 52
3. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 6:80
4. International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association IFOPA URL: <https://ifopa.org>.
5. IFOPA FOP Drug Development Forum 2016 URL: [https://d3n8a8pro7vbm.cloudfront.net/ifopa/pages/92/attachments/original/1480457589/Poster\\_FOP\\_in\\_numbers\\_11\\_2016\\_.pdf?1480457589](https://d3n8a8pro7vbm.cloudfront.net/ifopa/pages/92/attachments/original/1480457589/Poster_FOP_in_numbers_11_2016_.pdf?1480457589)
6. Tin Soldiers FOP Outreach 2020 URL: <https://tinsoldiers.org/> ■