

ECCESSIVO UTILIZZO O UTILIZZO TROPPO PRECOCE DELLA FECONDAZIONE IN VITRO? IL BUSINESS IN IVF

Massimo Bertoli

SSD Procreazione Medicalmente Assistita di III Livello, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Mantova, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale C. Poma di Mantova

Introduzione

In un clima crescente, è aumentata l'età del concepimento e la disponibilità delle tecnologie di riproduzione assistita (ART, *assisted reproductive technology*), ed è cresciuto rapidamente il numero delle coppie richiedenti l'utilizzo di tali procedure finalizzate al concepimento⁽¹⁾.

Sono nati più di dieci milioni di bambini mediante fecondazione *in vitro* (FIV) dalla prima nascita avvenuta nel 1978⁽²⁾. Oggi si stima che i nati da tecniche di procreazione medicalmente assistita rappresentino circa l'1-7% di tutti i nati nelle sale parto⁽³⁾. Nel Regno Unito il numero di cicli di fecondazioni *in vitro* sono più che triplicati dal 1994 (18.304 cicli) al 2018 (68.724 cicli)⁽¹⁾, mentre in Europa i dati ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) riportano che dai 203.225 cicli del 1997 siamo passati nel 2023 a 1.077.813 cicli del 2019⁽⁴⁾. A livello globale, circa 1 coppia su 6 è affetta dall'impossibilità di avere un figlio⁽³⁾ e questo rapporto rivela che il 17,5% della popolazione adulta nel mondo soffre di infertilità; sono circa 48 milioni le coppie che nel mondo soffrono d'infertilità, e 25 milioni di cittadini nell'Unione Europea^(5,6). Si tratta di un gruppo eterogeneo con cause differenti sia maschili che femminili o a carico di entrambi i

componenti della coppia, ma in un 25-30% dei casi, nelle coppie in cerca di cure, non viene identificata alcuna causa e pertanto questo scenario viene definito come: infertilità di natura inspiegata, infertilità di natura idiopatica o *sine causa*^(6,7); questo è principalmente dovuto allo scarso armamentario diagnostico in nostro possesso⁽⁸⁾.

L'infertilità è una malattia del sistema riproduttivo maschile o femminile definita dal mancato raggiungimento di una gravidanza dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari non protetti. Alcune cause di infertilità sono prevenibili. Il trattamento dell'infertilità nella maggior parte dei casi utilizza come procedura terapeutica la fecondazione *in vitro*, mentre altre procedure terapeutiche di riproduzione medicalmente assistita sono utilizzate meno frequentemente⁽⁹⁻¹¹⁾.

La diagnostica e il trattamento dell'infertilità dovrebbero essere iniziati immediatamente in qualsiasi paziente in età avanzata o in presenza di una causa nota che danneggia la funzione riproduttiva. In assenza di una causa nota, la diagnostica e il trattamento dovrebbero essere iniziati dopo 12 mesi in donne di età inferiore ai 35 anni, e dopo 6 mesi in donne di età di 35 anni o più. In donne di

età superiore o uguale a 40 anni è giustificata una valutazione e un trattamento immediato^(6,12-14). È interessante notare che il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2013) rispetto alle altre Società scientifiche in ambito riproduttivo (ESHRE, ASRM, ICMART) raccomanda l'inizio precoce del *work-up* diagnostico nelle donne di età superiore ai 35 anni, ma non raccomanda l'inizio del trattamento dopo 6 mesi di ricerca concezionale, nelle coppie in cui i test diagnostici risultano essere negativi e in cui non viene identificata alcuna causa, come nel caso di una infertilità di natura inspiegata, e consiglia di proseguire nella ricerca di un concepimento spontaneo per un totale di 2 anni⁽¹⁴⁾. È necessario distinguere le diverse cause che possono essere alla base del mancato concepimento. Abbiamo condizioni di assoluta sterilità in cui è presente una barriera assoluta che si interpone al processo di fecondazione (occlusione tubarica bilaterale, anovularietà, un fattore maschile severo, azoospermia secretiva od ostruttiva); in queste condizioni solo le procedure di fecondazione assistita possono essere risolutive del mancato concepimento. Oggi le indicazioni alla fecondazione *in vitro* si sono ampliate nel tempo includendo il fattore maschile

In una proiezione demografica del contributo che le tecnologie di riproduzione assistita avranno sulla crescita della popolazione mondiale, hanno previsto il tasso di crescita fino all'anno 2100.

La principale variabile alla base della crescita è l'accesso ai servizi di fertilità. Se rimane ai livelli attuali di circa 400.000 bambini all'anno, è stimato che 157 milioni di persone vive alla fine del secolo dovranno la loro vita alle tecnologie riproduttive assistite,

lieve-medio, l'infertilità dovuta all'invecchiamento della funzione ovarica, endometriosi lieve, scarsa riserva ovarica e infertilità di natura inspiegata; queste sono indicazioni in cui nessuna barriera assoluta si interpone al concepimento.

Ed è per queste indicazioni che la fecondazione *in vitro* oggi si sta maggiormente espandendo ⁽¹⁵⁾.

In queste coppie in cui le indicazioni non sono un impedimento al processo di fecondazione spontanea vi è la possibilità di un concepimento naturale; spesso però le coppie non ne sono consapevoli ed equiparano la loro condizione d'infertilità ad una condizione di irreversibilità ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Questo ha portato molte coppie a cercare un accesso anticipato alle tecnologie di riproduzione assistita ⁽¹⁵⁾, con un conseguente aumento costante di anno in anno del numero di cicli di fecondazione *in vitro* (FIV) ^(20,21). Nel Regno Unito, ad esempio, la proporzione di tutti i cicli di fecondazione *in vitro* intrapresi per subfertilità inspiegata sono aumentati dal 17,5% nel 2000 al 27,6% nel 2014 ^(22,23).

Studi clinici

Evers in un suo lavoro del 2002 ha riportato che in coppie con una sterilità inspiegata della durata di due anni, non sottoposte a procedure di

fecondazione assistita, la probabilità d'insorgenza di una gravidanza spontanea è pari al 40-45 % dei casi ⁽⁷⁾. Altri Autori riportano che le coppie con subfertilità inspiegata, in cui non vi sono ostacoli evidenti al concepimento, hanno una probabilità di concepimento naturale che varia in un *range* dello 0-63% nel corso di 1 anno dopo il *work-up* sulla fertilità ^(18,19,24,25). Tuttavia, anche in assenza di provata efficacia, le tecnologie di riproduzione assistita sono ampiamente utilizzate in queste coppie, portando gli Autori a suggerire che stiamo facendo un uso eccessivo di queste tecnologie ^(15,26-28). Van Eekelen *et al.* ⁽²⁹⁾, in un *trial* randomizzato in coppie con sterilità inspiegata o con sterilità da fattore maschile lieve, hanno riportato che una paziente di 33 anni con una durata di sterilità di 1, 2 e 3 anni, aveva un tasso di concepimento naturale oltre i dodici mesi, rispettivamente, del 28, 26 e 24%, mentre in una paziente di 38 anni con una durata di sterilità di 1, 2 e 3 anni, il tasso di concepimento spontaneo era del 25, 24 e 22%, rispettivamente.

Chua *et al.* ⁽³⁰⁾ in una metanalisi su 4.379 donne affette da sterilità inspiegata di età di 35 anni o più, dove gli *endpoints* primari erano le gravidanze in corso e il tasso di nati

vivi, hanno riportato l'insorgenza di un concepimento spontaneo in 429 pazienti (9,8%) con un *follow-up* medio di 5 mesi. Nelle pazienti con 2 anni d'infertilità inspiegata la probabilità di concepimento spontaneo era del 15% dopo 6 mesi e del 24% dopo 12 mesi. Nelle pazienti di età di 43 anni il concepimento spontaneo era dell'8% dopo 6 mesi e del 13% dopo 12 mesi.

Carosso *et al.* ⁽³¹⁾ hanno condotto un'analisi retrospettiva su 635 pazienti con infertilità inspiegata di età uguale o maggiore di 39 anni, di cui 359 erano state sottoposte ad un trattamento immediato (gruppo A) e 276 erano state sottoposte al trattamento dopo 12 mesi (gruppo B). Nel gruppo A, il tasso di nati vivi era risultato pari al 19,5%, 70 nati vivi, di cui 11 nati da concepimento spontaneo e 59 dopo fecondazione *in vitro*. Nel gruppo B, il tasso di nati vivi era del 20,7%, 57 nati vivi, di cui 37 da concepimento spontaneo e 20 dopo fecondazione *in vitro*. Non vi erano differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi in termini di tasso cumulativo di nati vivi (*Odd Ratio*: 0,69; IC 95%:0,39-1,22). Thwaites *et al.*, nel 2023 in una revisione retrospettiva che includeva 11 studi dal 1980 al 2021 su di un campione di 5.180 donne, hanno riportato un tasso di gravidanze

spontanee in pazienti che si erano sottoposte a fecondazione *in vitro* con successo pari al 19% entro 3 anni. Questo suggerisce che l'insorgenza di una gravidanza spontanea dopo avere avuto un successo mediante le tecnologie di riproduzione assistita è tutt'altro che cosa rara. Ciò è in contrasto con le opinioni ampiamente condivise, da donne e operatori sanitari, e quelle comunemente espresse dai media, secondo cui si tratta di evento altamente improbabile ⁽³²⁾.

Somigliana *et al.*, nel 2019 ⁽³³⁾, riportarono che in genere si raccomanda nelle donne di 35 anni o più di iniziare la valutazione dell'infertilità dopo soli 6 mesi di tentativi di concepimento naturale. Ciò può esporre le coppie a diagnosi e trattamenti eccessivi. L'inizio precoce della gestione clinica potrebbe non essere giustificato e può portare ad uno spreco di risorse finanziarie.

Il gruppo di lavoro annuale dell'ESHRE a Capri nel 2019 ⁽⁸⁾ dal titolo "Verso un approccio più pragmatico e più saggio alla cura dell'infertilità", ha riportato:

- di non iniziare i trattamenti troppo precocemente nelle pazienti di età uguale o superiore ai 35 anni;

- la durata della ricerca concezionale non deve essere adattata all'età della donna;
- l'accelerazione del trattamento dell'infertilità è giustificata solo in presenza di una causa certa d'infertilità;
- di non etichettare prematuramente le coppie con diagnosi di sterilità inspiegata;
- la durata della ricerca concezionale deve essere sufficientemente lunga (>2 anni) per consentire una diagnosi sicura;
- nelle pazienti di 40 anni o più non può essere fatta una diagnosi di infertilità inspiegata ed in queste pazienti la reale causa d'infertilità dovrebbe essere considerata un'infertilità involontaria legata all'età.

Supponendo che la possibilità di successo (tasso di nati vivi) per ciclo di fecondazione *in vitro* sia del 30% nelle donne di età di 35 anni ⁽³⁴⁾, seguito da un progressivo calo di successo all'aumentare dell'età fino all'azzeramento all'età di 45 anni, ciò comporterebbe una perdita costante di successo equivalente al 3% annuo ^(35,36).

In altre parole, un ritardo di 12 mesi causerebbe una riduzione assoluta

del successo della fecondazione *in vitro* del 3%. Questa riduzione è modesta e potrebbe non giustificare anticipazioni dei trattamenti per l'infertilità. In effetti, una perdita del 3% nel tasso di successo della fecondazione *in vitro* deve essere attentamente bilanciata contro la possibilità di una gravidanza spontanea per un periodo di 1 anno, in particolare in pazienti con infertilità in cui non siano presenti ostacoli interposti al concepimento. La convinzione comune è che la fecondazione *in vitro*/ICSI potrebbe oltrepassare l'età e aumentare le possibilità di gravidanza rispetto al concepimento naturale.

Ciò, tuttavia, non è provato. Non ci sono evidenze, che le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) migliorino i tassi di gravidanza rispetto al concepimento naturale dopo i 38 anni di età ^(32,37,38). Manca un razionale biologico e, fino ad ora, non ci sono prove scientifiche a sostegno di questa visione, né dirette (studi randomizzati controllati) né indirette. La nostra risposta alle pressioni di un'innalzamento dell'età femminile e ad una diminuzione della riserva ovarica ha condotto a cercare un rifugio nella riproduzione assistita.



Abbiamo creato una illusione terapeutica su larga scala ^(39,40).

La tabella I mostra la percentuale di gravidanze insorte spontaneamente nelle pazienti in lista d'attesa per una procedura di fecondazione assistita, dopo il fallimento di una procedura oppure dopo il successo di una procedura di fecondazione assistita. Contrariamente alle indicazioni delle linee guida, la tecnologia riproduttiva viene spesso applicata troppo precocemente alle coppie che hanno ancora una ragionevole possibilità di concepimento spontaneo; vi è la promozione di trattamenti eccessivi con un aumento dei danni, che sarebbero altrimenti evitabili, e un aumento dei costi sanitari ⁽¹⁵⁾.

Conclusioni

Faddy *et al.*, in una proiezione demografica del contributo che le tecnologie di riproduzione assistita avranno sulla crescita della popolazione mondiale, hanno previsto il tasso di crescita fino all'anno 2100. La principale variabile alla base della crescita è l'accesso ai servizi di fertilità. Se rimane ai livelli attuali di circa 400.000 bambini all'anno, è stimato che 157 milioni di persone vive alla fine del secolo dovranno la loro vita alle tecnologie riproduttive assistite (1,4% della popolazione mondiale), ma a un arbitrario limite superiore di 30.000 nascite in più ogni anno, porterà a 394 milioni di persone in più che dovranno la loro

vita a queste tecnologie (3,5% della popolazione mondiale) ⁽⁴¹⁾.

Gli straordinari risultati di questa disciplina hanno incoraggiato la sua diffusione globale e, pertanto, attratto interessi finanziari. In particolare, gli avanzamenti tecnologici dell'ultimo decennio in campo riproduttivo hanno trasformato l'assistenza sanitaria per la fertilità in un settore in forte espansione (*The Economist*, 8 agosto 2019): "Gli investitori stanno riversando denaro in Aziende che promettono di aiutare le persone a concepire. Data Bridge, una società di ricerca, prevede che entro il 2026 l'industria globale della fertilità potrebbe incassare 41 miliardi di dollari di vendite, dai 25 miliardi di dollari di oggi. Il mercato globale della fertilità globale valutato a 16.761 miliardi di euro nel 2016 dovrebbe raggiungere i 30.946 miliardi di euro all'anno nel 2023 ⁽⁴²⁾ con un tasso di espansione del mercato dal 2023 al 2030 del 5,72%". Tuttavia, questi numeri non devono nascondere alcuni limiti importanti e ancora irrisolti della fecondazione *in vitro*. Il potenziale impatto negativo dell'estensione indebita delle indicazioni per la fecondazione *in vitro* è generalmente sottovalutato. Ovvero l'adozione di una tecnologia ha dimostrato di essere efficace in una determinata area clinica, ma ad altri gruppi di pazienti potrebbe causare un notevole spreco di risorse finanziarie. Da una indagine eseguita negli USA i medici hanno riferito che più del 20% delle cure mediche complessive non erano necessarie ⁽⁴³⁾. Un recente sondaggio ha rilevato che oltre il 70% dei medici ritiene che gli operatori sanitari abbiano maggiori probabilità di eseguire procedure non necessarie quando ne traggono profitto. Le cure non necessarie sono costose. Nel 2013 il rapporto dell'Istituto di Medicina ha sostenuto che "cure non necessarie"

Autori	N. di coppie	% di gravidanze spontanee
Evers <i>et al.</i> 1998	1.391	5,4
Shimizu <i>et al.</i> 1999	142	18
Hennelly <i>et al.</i> 2000	513	20,7
Osmanagaoglu <i>et al.</i> 2002	200	11,5
Cahill <i>et al.</i> 2005	628	18
van der Steeg <i>et al.</i> 2007	3.021	18
Eijkemans <i>et al.</i> 2008	5.962	10-25
Pinborg <i>et al.</i> 2009	1.338	18,2
Brandes <i>et al.</i> 2010	1.391	45
Van Dongen <i>et al.</i> 2010	674	36
Troude <i>et al.</i> 2012	2.134	17
Troude <i>et al.</i> 2016	6.507	12
Malchau <i>et al.</i> 2017	19.884	17
Van Eekelen <i>et al.</i> 2019	602	24,5
ElMokhallalati <i>et al.</i> 2019	2.133	17
Twaites <i>et al.</i> 2023	5.180	19

Tab. I – Percentuale di coppie che hanno concepito spontaneamente in lista d'attesa o dopo fallimento della fecondazione *in vitro* e dopo di una procedura di fecondazione assistita.

hanno raggiunto 210 miliardi di dollari di spesa sanitaria negli Stati Uniti, rendendolo il più grande contributore singolo di spreco finanziario ⁽⁴²⁾.

Anche se potessimo eliminare alcune di queste cure, avremmo una somma significativa di denaro che potremmo dedicare a cure che effettivamente funzionino.

Poiché le considerazioni finanziarie influenzano spesso le politiche di trattamento, la novità e l'apparente raffinatezza di queste tecnologie hanno la precedenza sulle prove dell'efficacia e di sicurezza delle stesse ⁽⁴⁴⁾. Perché sta succedendo tutto questo? Perché la fecondazione *in vitro* rimane un'arena sotto-regolamentata e i medici imprenditori e le Aziende farmaceutiche e di strumentazioni tecnologiche nel settore riproduttivo sono ansiosi di trovare nuovi modi per incassare in un mercato globale in crescita ⁽⁴⁵⁾.

Il desiderio di prole è universale. In alcuni Paesi, più di 1 bambino su 20 nasce dopo la fecondazione *in vitro* e le tariffe di 10.000 euro o dollari e più per ciclo non fanno eccezione. Quindi, il mondo finanziario ne è comprensibilmente entusiasta. C'è una lunga lista di investimenti privati e un aumento di Società coinvolte nel settore globale della fecondazione *in vitro* negli ultimi anni ⁽⁴²⁾. L'adozione della tecnologia in assenza di benefici

documentati è un importante fattore di crescita dei costi ⁽⁴⁵⁾.

In questo contesto, l'applicazione della fecondazione *in vitro*, quando applicata troppo precocemente, per le indicazioni precedentemente esposte, determina inevitabilmente un crescente rischio di abusi e occorre un approccio più saggio e razionale basato sull'evidenza. La scienza dovrebbe fare tutto il possibile per evitare false speranze e un'indebita esposizione dei pazienti ai rischi. Gli operatori del settore sono chiamati a resistere alle pressioni finanziarie che possono causare l'uso prematuro e rischioso di queste tecnologie. Sono assolutamente necessari studi ben progettati per affrontare questa preoccupazione in quanto il trattamento per l'infertilità è gravoso perché, oltre agli effetti collaterali, la maggior parte delle coppie infertili affronta forti tensioni emotive e finanziarie ⁽⁴⁶⁾. Per dare forma alle aspettative delle coppie, per consentire l'auto-rafforzamento e per prepararsi emotivamente e finanziariamente, è essenziale una comunicazione efficace e trasparente prima di intraprendere il percorso di un trattamento.

Le informazioni su alcuni aspetti fondamentali devono essere fornite in modo chiaro alle coppie. La risposta dei medici alle pressioni dovute all'aumento di richiesta di

PMA da parte dei pazienti è stato nel rifugiarsi in queste tecnologie nonostante la mancanza di prove sulla reale efficacia e sulla sicurezza delle stesse, sottovalutando i costi intrinseci di queste procedure ed un enorme spreco di risorse finanziarie. Attualmente vi è una crescente utilizzazione di queste tecnologie ed un utilizzo precoce delle stesse per indicazioni di non provata efficacia. In passato questa illusione terapeutica è stata responsabile di molte diagnosi errate e dell'utilizzo di molti farmaci inutili, ed è probabilmente responsabile di molti trattamenti inutili oggi ⁽⁴⁷⁾.

Il vero messaggio è usare questo potente strumento rigorosamente quando necessario, evitando abusi, banalizzazione e mitigazione dei rischi per le generazioni a venire. La posta in gioco è la protezione dei bambini nati dopo ART e il destino ancora sconosciuto della loro futura prole e, in definitiva, la sopravvivenza stessa dell'industria della fecondazione *in vitro* ⁽⁴⁸⁾. Troppe medicine, troppa poca cura. È ora di respingere i danni derivanti da diagnosi eccessive e da trattamenti eccessivi ⁽⁴⁹⁾. Adesso ci si dovrebbe fermare, sedersi, iniziare a pensare e fare degli studi adeguati prima di trattare pazienti mal diagnosticati con terapie che non hanno evidenze scientifiche ⁽⁴⁰⁾ ▶

BIBLIOGRAFIA

1. Human Fertilisation and Embryology Authority (HEFA). Fertility treatment 2018: trends and figures. 2020.
2. ESHRE, 2023. ART fact sheet.
3. Richardson A, Taylor M, Teoh J, Karasu T. Antenatal management of singleton pregnancies conceived using assisted reproductive technology. *Obstet Gynaecol.* 2020;22(1):34-44.
4. European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE+. *Hum Reprod.* 2023;38(12):2321-38.
5. World Health Organization (WHO). Infertility prevalence estimates 1990-2021. 3 April 2023 | Global report.
6. ESHRE, 2021. Factsheet on infertility – prevalence, treatment and fertility decline in Europe.
7. Evers JL. Female subfertility. *Lancet.* 2002;360(9327):151-9.
8. Annual Capri Workshop Group. Towards a more pragmatic and wiser approach to infertility care. *Hum Reprod.*

- 2019;34(7):1165-72.
9. World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)*. Geneva: WHO, 2018. Discharged in October 2022.
 10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2006;86(5 Suppl 1):S111-4.
 11. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1786-801.
 12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533-5.
 13. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2683-7.
 14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment, 2013.
 15. Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, et al. Are we overusing IVF? *BMJ*. 2014;348:g252.
 16. te Velde ER, Cohlen BJ. The management of infertility. *New Engl J Med*. 1999;340:224-5.
 17. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1959-66.
 18. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, et al. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod*. 2004;19(9):2019-26.
 19. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al.; CECERM study group (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod*. 2007;22(2):536-42.
 20. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN, et al.; European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox012.
 21. Chambers GM, Paul RC, Harris K, et al. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand: cumulative live birth rates as measures of success. *Med J Aust*. 2017;207(3):114-8.
 22. Human Fertilisation and Embryology Authority (HEFA). A long term analysis of the HFEA Register data (1991-2006). 2008.
 23. Human Fertilisation and Embryology Authority (HEFA). Fertility treatment 2014 trends and figures. 2016.
 24. van Eekelen R, Scholten I, Tjon-Kon-Fat RI, et al. Natural conception: repeated predictions over time. *Hum Reprod*. 2017;32(2):346-53.
 25. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet*. 2000;355(9219):1928-9.
 26. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD003357.
 27. European IVF-Monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016;31(2):233-48.
 28. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD001838. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD001838.
 29. van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2018;33(5):919-23.
 30. Chua SJ, Danhof NA, Mochtar MH, et al. Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod*. 2020;35(8):1808-20.
 31. Carosso AR, van Eekelen R, Revelli A, et al. Expectant management before in vitro fertilization in women aged 39 or above and unexplained infertility does not decrease live birth rates compared to immediate treatment. *Reprod Sci*. 2022;29(4):1232-40.
 32. Thwaites A, Hall J, Barrett G, Stephenson J. How common is natural conception in women who have had a livebirth via assisted reproductive technology? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2023;38(8):1590-600.
 33. Somigliana E, Busnelli A, Vigano P, et al. Is early initiation of infertility treatment justified in women over the age of 35 years? *Reprod Biomed Online*. 2020;40(3):393-8.
 34. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(1):hoz038.
 35. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):719-21.
 36. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(3):1-28.
 37. VanVoorhis BJ. Clinical practice. In vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2007;356(4):379-86.
 38. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014;101(6):1574-81.e1-2.
 39. Casarett D. The science of choosing wisely--overcoming the therapeutic illusion. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1203-5.
 40. Evers JL. Santa Claus in the fertility clinic. 2016;31(7):1381-2.
 41. Faddy MJ, Gosden MD, Gosden RG. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(4):455-8.
 42. Yunis H, North B. Spotlight on private equity in the fertility sector. 2019.
 43. Carroll AE. The high costs of unnecessary care. *JAMA*. 2017;318(18):1748-9.
 44. Wilkinson J, Bhattacharya S, Duffy J, et al. Reproductive medicine: still more ART than science? *BJOG*. 2019;126(2):138-41.
 45. Bryan S, Mitton C, Donaldson C. Breaking the addiction to technology adoption. *Health Econ*. 2014;23(4):379-83.
 46. Klitzman R. How much is a child worth? Providers' and patients' views and responses concerning ethical and policy challenges in paying for ART. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171939.
 47. Thomas KB. The consultation and the therapeutic illusion. *Br Med J*. 1978;1(6123):1327-8.
 48. Hallak J. A call for more responsible use of Assisted Reproductive Technologies (ARTs) in male infertility: the hidden consequences of abuse, lack of andrological investigation and inaction. *Transl Androl Urol*. 2017;6(5):997-1004.
 49. Glasziou P, Moynihan R, Richards T, Godlee F. Too much medicine; too little care. *BMJ*. 2013;347:f4247.