Comparing Mid-Term Outcomes of Cox-Maze Procedure and Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation After Concomitant Mitral Valve Surgery: A Systematic Review

Davorin Sef[1], Vladimir Trkulja[2], Shahzad Raja[1], Joanne Hooper[3], and Marko Turina[4]

[1]Royal Brompton and Harefield Hospitals
[2]Department of Pharmacology Zagreb University School of Medicine Zagreb Croatia EU
[3]University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust
[4]UniversitatsSpital Zurich

April 29, 2022

Abstract

Background: Although concomitant pulmonary vein isolation (PVI) is used more frequently than the Cox-maze procedure, which is currently the gold standard treatment for AF, data on the comparative effectiveness of the two procedures after concomitant mitral valve (MV) surgery are still limited. **Objective:** We conducted a systematic review to identify randomized controlled trials (RCT) and observational studies comparing the mid-term mortality and recurrence of atrial fibrillation (AF) after concomitant Cox-Maze and PVI in patients with AF undergoing MV surgery based on 12-month follow-up. **Methods:** Medline, EMBASE databases, and the Cochrane Library were searched from 1987 up to March 2022 for studies comparing concomitant Cox-Maze and PVI. A meta-analysis of RCTs was performed to compare the mid-term clinical outcomes between these two surgical ablation techniques. **Results:** Three RCTs and 3 observational studies meeting the inclusion criteria were included with 790 patients in total (532 concomitant Cox-Maze and 258 PVI during MV surgery). Regarding AF recurrence, estimate pooled across the 3 RCTs indicated large heterogeneity and high uncertainty. In the largest and highest quality RCT, 12-month AF recurrence was higher in the PVI arm (RR=1.58, 95%CI 0.91-2.73). In 2 out of 3 higher quality observational studies, 12-month AF recurrence was higher in PVI than in Cox-Maze arm (estimated adjusted probabilities 11% vs. 8% and 35% vs. 17%, respectively). RCTs demonstrated comparable 12-month mortality between concomitant Cox-Maze and PVI, while observational studies demonstrated survival benefit of Cox-Maze. **Conclusions:** Concomitant Cox-Maze in AF patients undergoing MV surgery is associated with better mid-term freedom from AF when compared to PVI with comparable mid-term survival. Large observational studies suggest that there might be a mid-term survival benefit among patients after concomitant Cox-Maze. Further large RCTs with longer standardized follow-up are required in order to clarify benefits of concomitant Cox-Maze in AF patients during MV surgery.

1. Introduction

Up to 50% of patients undergoing mitral valve (MV) surgery experience preoperative atrial fibrillation (AF) [1]. Incidence of stroke in patients with AF who are optimally anticoagulated remains between 2-5% per year, depending on the individual risk factors[2]. Surgical ablation during MV surgery has now been clearly shown to be associated with a reduced 30-day mortality and stroke and is recommended at the time of concomitant mitral operations to restore sinus rhythm [1,3-6]. The performance rate of concomitant surgical ablation in patients with AF at the time of MV surgery has risen from 52% to 62% over the last decade[7].

The first maze procedure (Cox-Maze I) was performed by James Cox on September 25, 1987 [8]. The procedure evolved into the Cox-Maze III and became the gold standard surgical treatment of AF[3,9]. In 2002, Damiano

and associates have modified the Cox-Maze III technique and replaced the majority of the incisions with a combination of bipolar radiofrequency (RF) and cryothermal ablation lines in a procedure termed the Cox-Maze IV, which has shortened and simplified the operation and has decreased morbidity and mortality[10]. The Cox-Maze IV is currently the gold standard surgical treatment for AF, with estimated freedom from AF and from antiarrhythmic drugs (AAD) at 1 year postoperatively of 93% and 85%, respectively [11]. However, concomitant pulmonary vein isolation (PVI) is still being used more frequently than the Cox-Maze procedure as it is the simplest and most rapidly completed set of ablation lesions [12]. In addition, PVI can be performed without cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass graft surgery[13].

In the attempt to evaluate mid-term efficacy and safety of concomitant Cox-Maze relative to PVI in patients with AF undergoing MV surgery, we conducted a systematic review to critically evaluate randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized studies directly comparing the two procedures in this setting with additional subgroup meta-analysis of RCTs.

2. Patients and Methods

2.1. Study Protocol

This systematic review was conducted in line with PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and AMSTAR (Assessing the methodological quality of systematic reviews) Guidelines. The study protocol was registered with the PROSPERO register of systematic reviews (PROSPERO ID: CRD42021250576) [14].

2.2. Literature Search and Study Selection

An initial scoping search and a systematic literature search were performed by a medical librarian to identify RCTs and observational studies that compared concomitant Cox-Maze and PVI in patients who underwent MV surgery. Medline, EMBASE databases, and the Cochrane Library were searched from 1987 up to 15th of March 2022 using the following search terms: Maze surgery, Maze procedure, Maze technique, maze or Cox-Maze vs. pulmonary vein isolation, ablation surgery, ablation procedure, surgical ablation. Details of the search strategy are provided in the Supplement.

We defined 12-month mortality and recurrence of AF postoperatively as outcomes of interest. We expected that variety of outcomes illustrating efficacy/safety would be reported, but they were not reported consistently over the studies.

After deduplication, study eligibility was assessed independently by two investigators. Any discrepancies were resolved by discussion between the 3 investigators. The studies were selected through the following two levels of screening: in the first step studies were independently screened based on titles and abstracts, and in the second step, full-text reports were evaluated based on predefined criteria. Studies were eligible if they compared outcomes in patients with AF undergoing MV surgery and concomitant Cox-Maze procedure or PVI and met the following inclusion criteria:

1. Population: adults or adolescents (12 years or older)

2. Comparator: Cox-Maze vs PVI

3. Provided outcomes: death, recurrence of AF at 12-month follow-up

4. Design: RCT or non-randomized studies of interventions (NRSI) with at least 20 patients *per* treatment of interest

5. Published in English language.

Studies were ineligible if they had follow-up shorter than 12 months and if they were duplicates. For studies reported in more than one publication, or when institutions reported subsequent studies with accumulating numbers of patients or increased lengths of follow-up, only the most complete reports (in terms of reported outcomes and control of confounding) were included.

2.3. Risk of bias – study quality assessment

Risk of bias in individual studies was assessed independently by two investigators. Discrepancies were resolved through discussion between three investigators. RCTs were assessed using the revised Cochrane collaboration Risk of Bias tool 2 for randomized controlled trials (RoB2) [15], and NRSI were assessed using Cochrane collaboration Risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I) tool (see Supplement for details) [16].

2.4. Data Extraction and Outcomes

We assessed and extracted data on study characteristics, patients' baseline data and data regarding study outcomes independently by two investigators with verification for accuracy by two other investigators. The investigators looked for information on the sources of funding for individual studies included in the review, but it was not required to be reported. Digitizing software was used to recover graphically presented data. For RCTs, we extracted n/N data. For NRSI, we intended to extract adjusted effect measures; however, out of the 3 identified studies, one provided no relevant quantitative data, while the other two reported adjusted proportions (estimated probabilities from multivariate models). Where necessary, study authors were contacted to obtain additional information.

The primary outcomes were recurrence of AF and mortality after 12-month follow-up. The secondary outcomes included aortic cross-clamp time (XCT), cardiopulmonary bypass (CPB) time, rate of MV repair and duration of preoperative AF.

2.5. Subgroup Meta-analysis

We intended to generate random-effects pooled effect estimates, separately for RCTs and NRSIs, but only 3 RCTs and 2 NRSIs with numerical data on primary outcomes were identified. Therefore: (i) we generated frequentist (Mantel-Haenszel relative risk, Paul-Mandel for τ^2, Hartung-Knapp adjustment) and Bayesian [vaguely informative prior for ln(RR) (mean=0, SD=4, half-normal for τ] ρανδομ-εφφεστς ποολεδ εστιματες ανδ πρεδιστιον ιντεραλς σπεσιφισαλλψ το ιλλυστρατε υνχερταιντψ (Ἰ ωιδτη) ανδ ηετερογενειτψ οφ τηε Ρ"Τ ουτχομες (ωιδτη οφ πρεδιστιον ιντεραλς)· (ιι) αδθυστεδ προπορτιονς ρετριεεδ φρομ τωο ΝΡΣΙς ωερε υσεδ το χαλχυλατε ινδιϖιδυαλ στυδψ ρισκ ρατιος (Π"Ι/δξ-Μαζε) βψ τηε Μιεττινεν-Νυρμινεν μετηοδ φορ μορε ιντυιτιε πρεσεντατιον [17]. Ωε υσεδ πασκαγε *μετα* ιν Ρ[18] φορ τηε φρεχυεντιστ ανδ πασκαγε *βαψεσμετα*φορ Βαψεσιαν μετα-αναλψσις ιν Ρ (Ρ δρε Τεαμ (2020). Ρ: Α λανγυαγε ανδ ενιρονμεντ φορ στατιστιχαλ χομπυτινγ. Ρ Φουνδατιον φορ Στατιστιχαλ δμπυτινγ, Ἰεννα, Αυστρια. ΥΡΛ ηττπ://ωωω.Ρ-προϑεχτ.οργ/)[19,20].

3. Ρεσυλτς

3.1. Ιδεντιφιχατιον οφ Στυδιες

Α τοταλ οφ 409 στυδιες ωερε ιδεντιφιεδ φρομ τηε λιτερατυρε σεαρχη, 7 οφ ωηιχη ρεπορτινγ ον 3 Ρ"Τς ανδ 3 ΝΡΣΙς [21-26] τηατ μετ τηε ελιγιβιλιτψ χριτερια ανδ ωερε ινχλυδεδ ιν τηε πρεσεντ σψστεματις ρειεω. Τηε φυλλ ΠΡΙΣΜΑ φλοω διαγραμ ουτλινινγ τηε στυδψ σελεχτιον προχεσς ις ααιλαβλε ιν Φιγυρε 1.

3.2. Στυδψ ϑαραχτεριστιχς

Δεταιλς οφ ινδιϖιδυαλ στυδιες ανδ πατιεντσ΄ βασελινε χηαραχτεριστιχς ινχλυδινγ ηιστορψ οφ ΑΦ, ιντραοπερατιε δατα ανδ μιδ-τερμ ποστοπερατιε ουτχομες αρε συμμαριζεδ ιν Ταβλε 1. Τηρεε ουτ οφ 6 στυδιες ωερε Ρ"Τς[21-23]. Τηε στυδιες ινχλυδεδ α τοταλ οφ 790 πατιεντς (532 υνδεργοινγ χονχομιταντ δξ-Μαζε ανδ 258 υνδεργοινγ Π"Ι δυρινγ Μ" συργερψ). Τηε προπορτιον οφ πατιεντς ωηο ηαδ πρεοπερατιε λονγστανδινγ περσιστεντ ΑΦ ωας ρεπορτεδ ιν 5 ουτ οφ 6 στυδιες, ωηιλε *Γιλλινο ετ αλ.* ρεπορτεδ δυρατιον οφ πρεοπερατιε ΑΦ [26]. Τηε προπορτιον οφ λονγστανδινγ περσιστεντ ΑΦ ωας σιμιλαρ ιν βοτη χομπαρεδ συβγρουπς ιν μοστ στυδιες. Τηε περφορμανχε ρατε οφ χονχομιταντ λεφτ ατριαλ αππενδαγε οχχλυσιον ωας ρεπορτεδ ιν 5/6 στυδιες[21,22,24-26] ανδ ωας 100% ιν αλλ συβγρουπς απαρτ φρομ τηε Π"Ι συβγρουπ ιν ονε στυδψ ωιτη τηε ρατε οφ 70%[24]. Τηε ρατε οφ Μ" ρεπαιρ ωας ρεπορτεδ ιν 5/6 στυδιες ανδ ωας χομπαραβλε βετωεεν τηε συβγρουπς [24]. Αλλ ινχλυδεδ στυδιες ρεπορτεδ χονχομιταντ δξ-Μαζε ΙΙΙ ορ Ι" προχεδυρες περφορμεδ ιν α στανδαρδιζεδ φασηιον. Ξ"Τ ανδ "ΙΒ τιμε αχροσς τηε στυδιες αρε δεμονστρατεδ ιν Ταβλε 1.

3.3. Ρισκ οφ Βιας

Βιας ασσεσσμεντ οφ Ρ"Τς ις δεμονστρατεδ ιν Ταβλε 2. Τηερε ωερε σομε χονχερνς αβουτ τηε ρισκ οφ βιας ιν τηε τωο σινγλε-χεντερ τριαλς[22,23] (αλλοχατιον χονχεαλμεντ, ποστοπερατιε υσε οφ αντιαρρηψτημιχς ανδ αντιχοαγυλαντς), ωηιλε "ΤΣΝ τριαλ ηαδ λοω ρισκ οφ βιας (Ταβλε 2.) [13,21]. Ιν ρεσπεχτ το βασελινε ανδ ιντραοπερατιε χηαραχτεριστιχς, Π"Ι (τοταλ Ν=127) ανδ δξ-Μαζε πατιεντς (τοταλ Ν=126) αππεαρεδ ρεασοναβλψ βαλανχεδ ωιτηιν ινδιϖιδυαλ τριαλ. Βιας ασσεσσμεντ οφ ΝΡΣΙς ις δεμονστρατεδ ιν Ταβλε 3. Ουτ οφ 3 ΝΡΣΙς, ονε ηαδ α σεριους ρισκ οφ βιας (Ταβλε 3) [24].

3.4. Μορταλιτψ αφτερ 12-μοντη φολλοω-υπ

Α λοωερ 12-μοντη μορταλιτψ ωας οβσερεδ ιν σεεραλ στυδιες, αλτηουγη τηε διφφερενχε ωας νοτ στατιστιχαλλψ σιγνιφιχαντ. Ονορατι ανδ χολλεαγυες ρεπορτεδ ηιγηερ αδθυστεδ 12-μοντη μορταλιτψ αμονγ πατιεντς ωηο υνδερωεντ Π"Ι (6.0%) ας χομπαρεδ το δξ-Μαζε (1.4%) (ρισκ ρατιο=4.29, 95%"Ι 0.67-27.0) [25].

Βεχαυσε οφ τηε λαχκ οφ Ρ"Τς ανδ λιμιτεδ νυμβερ οφ ενρολλεδ πατιεντς, μετα-αναλψσις οφ Ρ"Τς χομπαρινγ πατιεντς ωηο υνδερωεντ χονχομιταντ δξ-Μαζε ανδ Π"Ι δυρινγ Μ" συργερψ ρεσυλτεδ ιν ωιδε "Ι/"ρΙ (2-3-φολδ λοωερ το 2-3-φολδ ηιγηερ ρισκ ωιτη Π"Ι) (Φιγυρε 2Α). δνσιδερινγ ερψ ωιδε πρεδιχτιον ιντεραλς, τηερε ωας ηιγη υνχερταιντψ ωηεν χομπαρινγ τηε 12-μοντη μορταλιτψ βετωεεν τηε πατιεντς ωηο υνδερωεντ χονχομιταντ δξ-Μαζε ανδ Π"Ι.

3.5. Ρεσυρρενχε οφ ΑΦ αφτερ 12-μοντη φολλοω-υπ

Τωο σινγλε-χεντερ Ρ"Τς [22,23] ινδιχατεδ λοωερ ρισκ οφ ΑΦ ρεσυρρενχε δυρινγ 12-μοντη φολλοω-υπ αφτερ τηε χονχομιταντ Π"Ι, ωηιλε τηε "ΤΣΝ τριαλ χλεαρλψ δεμονστρατεδ ηιγηερ ρισκ οφ ΑΦ ρεσυρρενχε αφτερ τηε χονχομιταντ Π"Ι προχεδυρε δυρινγ Μ" συργερψ (Ταβλε 2, Φιγυρε 2Β)[13,21]. δνσεχυεντλψ, "Ι/"ρΙ (φρομ 3-4-φολδ λοωερ το 3-4-φολδ ηιγηερ ρισκ αφτερ Π"Ι) ανδ πρεδιχτιον ιντεραλς αρουνδ τηε ποολεδ εστιματες ωερε ερψ ωιδε (Φιγυρε 2Β) ιλλυστρατινγ υνχερταιντψ ωηεν χομπαρινγ 12-μοντη ρεσυρρενχε οφ ΑΦ αμονγ πατιεντς ωηο υνδερωεντ δξ-Μαζε ανδ Π"Ι. Ηοωεερ, Σριασταα ανδ χολλεαγυες εξχλυδεδ πατιεντς ωιτη ενλαργεδ λεφτ ατριυμ (>6 χμ) ορ ιφ τηεψ ρεχειεδ αντιαρρηψτημις δρυγς πρεοπερατιελψ φρομ τηειρ Ρ"Τ, ωηιχη αρε αχτυαλλψ συβσετς οφ πατιεντς τηατ ωουλδ βενεφιτ μοστ φρομ δξ-Μαζε προχεδυρε[23].

Αδθυστεδ ρεσυρρενχε οφ ΑΦ ατ 12 μοντης αππεαρεδ χομπαραβλε ιν α στυδψ βψ Γιλλινο ανδ χολλεαγυες (Π"Ι 11% ϖ. δξ-Μαζε 8%), αλτηουγη πατιεντς ωηο υνδερωεντ Π"Ι ηαδ σιγνιφιχαντλψ σηορτερ δυρατιον οφ πρεοπερατιε ΑΦ (Ταβλε 1) [18]. ΑΦ ρεσυρρενχε ωας σιγνιφιχαντλψ ηιγηερ αμονγ πατιεντς ωηο υνδερωεντ Π"Ι ιν τηε στυδψ βψ Ονορατι ανδ χολλεαγυες (αδθυστεδ εστιματες Π"Ι 35% ϖ. δξ-Μαζε 17%, ρισκ ρατιο=2.13, 95%"Ι 1.10-3.94) (Ταβλε 1) [25]. Αμονγ αδδιτιοναλ ρεπορτεδ ουτχομες, τηε αυτηορς αλσο δεμονστρατεδ ηιγηερ αδθυστεδ ρεσυρρενχε οφ ΑΦ ατ 6 μοντης, ηιγηερ αδθυστεδ προπορτιον οφ αντιαρρηψτημις ατ 12 μοντης, ανδ ηιγηερ αδθυστεδ ρισκ οφ δεατη ορ ηοσπιταλιζατιον αμονγ πατιεντς ωηο υνδερωεντ Π"Ι [25]. Φυρτηερμορε, ιν τηε στυδψ οφ 324 πατιεντς ωηο υνδερωεντ ισολατεδ Μ" συργερψ, Στυλακ ανδ χολλεαγυες ρεπορτεδ σιγνιφιχαντλψ ηιγηερ ρεσυρρενχε οφ ΑΦ αφτερ 12-μοντη φολλοω-υπ αμονγ πατιεντς ωηο υνδερωεντ χονχομιταντ Π"Ι (30% ϖ. 13% δξ-Μαζε)[24].

4. Δισχυσσιον

Τηε ουτχομες οφ χονχομιταντ δξ-Μαζε ανδ Π"Ι δυρινγ Μ" συργερψ ηαε βεεν εξτενσιελψ εαλυατεδ, βυτ χομπαρατιε δατα ον τηε μορταλιτψ ανδ φρεεδομ φρομ ΑΦ αρε στιλλ λιμιτεδ. Ιν τηις σψστεματις ρειεω, ωε ινεστιγατεδ χομπαρισον οφ μιδ-τερμ χλινιχαλ ουτχομες βετωεεν τηεσε τωο συργιχαλ αβλατιον τεχηνιχυες. Αχροσς μοστ στυδιες ωιτη ινχλυδεδ ΑΦ πατιεντς υνδεργοινγ Μ" συργερψ, χονχομιταντ δξ-Μαζε προχεδυρε ωας ασσοχιατεδ ωιτη α ηιγηερ φρεεδομ φρομ ΑΦ ατ 12-μοντη φολλοω-υπ ωηεν χομπαρεδ ωιτη χονχομιταντ Π"Ι. Σεχονδλψ, ουρ σψστεματις ρειεω συγγεστεδ τηατ Ρ"Τς ηαε δεμονστρατεδ σιμιλαρ 12-μοντη μορταλιτψ βετωεεν χονχομιταντ δξ-Μαζε ανδ Π"Ι, ωηιλε οβσερατιοναλ στυδιες ηαε σηοων συριαλ βενεφιτ οφ δξ-Μαζε ατ 12-μοντη φολλοω-υπ.

Ιμπορταντλψ, σεεραλ λονγ-τερμ στυδιες δεμονστρατεδ α συριαλ βενεφιτ οφ ΑΦ αβλατιον συργερψ [27]. Εεν μορε, ρισκ-αδθυστεδ αναλψσις χονφιρμεδ τηε σαφετψ οφ χονχομιταντ αβλατιον συργερψ ανδ φουνδ τηατ τηε αδδιτιοναλ προχεδυρε ις νοτ ασσοχιατεδ ωιτη ινχρεασεδ Σοχιετψ οφ Τηορασις Συργεονς μορβιδιτψ ορ μορταλιτψ

[1,28]. Ιντερεστινγλψ, Μεηαφφεψ ανδ cολλεαγυες ρεπορτεδ ρεcεντλψ τηατ συργεονς περφορμ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε Γ″ συργερψ αμονγ 27-78% οφ πατιεντς δεπενδινγ ον ωηετηερ τηεψ ρεπορτεδ βαρριερς το ιμπλεμεντατιον οφ ειδενcε-βασεδ ρεcομμενδατιον [29]. Ηοωεερ, α cλινιcαλ πραcτιcε γυιδελινε ρεcομμενδεδ τηατ συργιcαλ αβλατιον φορ σψμπτοματις ΑΦ ιν τηε σεττινγ οφ λεφτ ατριαλ ενλαργεμεντ (>4.5 cμ) ανδ μορε τηαν μοδερατε μιτραλ ρεγυργιτατιον βψ Π″Ι αλονε ις νοτ ρεcομμενδεδ (″λασς ΙΙΙ νο βενεφιτ, Λεελ ″ εξπερτ οπινιον) [3].

Αλτηουγη τηε ασσοcιατιον οφ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε ανδ φρεεδομ φρομ ΑΦ ις ειδεντ, ουρ ρεσυλτς ινδιcατεδ τηατ μορε P″Tς ωιτη λονγερ στανδαρδιζεδ φολλοω-υπ (ατ λεαστ 2-ψεαρ) αρε ρεχυιρεδ ιν ορδερ το cλαριφψ τηε βενεφιτς οφ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε ιν ΑΦ πατιεντς υνδεργοινγ Μ″ συργερψ. Ιν αδδιτιον, ινστιτυτιοναλ εξπεριενcε ις οφ παραμουντ ιμπορτανcε δυε το τηε φαcτ τηατ α cεντερ μιγητ ηαε α ηιγηερ μορβιδιτψ ορ εαρλψ ποστοπερατιε μορταλιτψ ωηιλε ιντροδυcινγ τηε ὃξ-Μαζε τεcηνιcυε. Τηερεφορε, cλεαρ αδανταγε οφ τηις τεcηνιcυε ρεμαινς αλιδ φορ cεντερς ωιτη συβστανταιαλ εξπεριενcε ιν αντιαρρηψτημις συργερψ. Φυρτηερμορε, τηε ρειεωεδ δατα στρονγλψ συγγεστ τηατ βοτη Ξ″Τ ανδ ″ΠΒ τιμε δισ νοτ σεεμ το βε προλονγεδ ωιτη cονcομιταντ ὃξ-Μαζε προcεδυρε[22,24,25], αλτηουγη τηεψ ωερε νοτ cονσιστεντλψ ρεπορτεδ αcροσς αλλ τηε στυδιες.

Τηε βενεφιτ οφ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε ιν μιτραλ πατιεντς ωιτη ΑΦ ις ιν λινε ωιτη τηε ρεσυλτς οφ οτηερ στυδιες τηατ ηαε νοτ ονλψ σηοων βοτη φρεεδομ φρομ ΑΦ ανδ μορταλιτψ βενεφιτ, βυτ ηαε αλσο δεμονστρατεδ ιμπροεμεντ ιν χυαλιτψ οφ λιφε [30-33]. Ηοωεερ, ουρ συβγρουπ αναλψσις ωιτη μετα-αναλψσις οφ P″Tς διδ νοτ συγγεστ τηατ τηερε ις α σιγνιφιcαντ συριαλ βενεφιτ οφ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε προcεδυρε αμονγ P″Tς. Τηις cαν βε εξπλαινεδ βψ τηε φαcτ τηατ ονε οφ τηε P″Tς ωας ποτεντιαλλψ υνδερποωερεδ ανδ βιασεδ ας μανψ cασες ωερε εξcλυδεδ φρομ ρανδομιζατιον οερ τηε στυδψ περιοδ [22]. Φυρτηερμορε, ιν τηε cαμε P″Τ αλλ πατιεντς ωιτη ποστοπερατιε ΑΦ ωερε ιντενσελψ τρεατεδ ιν ορδερ το ρεστορε τηε σινυς ρηψτημ. Ηοωεερ, ιτ ηας αλσο βεεν διφφιcυλτ το δεμονστρατε α συριαλ βενεφιτ ιν μιτραλ πατιεντς αφτερ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε προcεδυρε ιν οτηερ ρεπορτς [34]. Τηις μαψ βε ρελατεδ το α φεω ρεασονς συcη ας λιμιτεδ cοηορτς ανδ σηορτ φολλοω-υπ στυδψ περιοδς ιν P″Tς. Ον τηε οτηερ ηανδ, cεεραλ οβσερατιοναλ στυδιες ωιτη λαργερ δατα σετς ηαε ρεπορτεδ σιγνιφιcαντ συριαλ βενεφιτς [24,25]. Ηοωεερ, γιεν τηατ ΑΦ ηας βεεν cλεαρλψ δεμονστρατεδ το βε αν ινδεπενδεντ πρεδιcτορ οφ μορταλιτψ, ρεστορατιον οφ σινυς ρηψτημ ις ιταλ φορ χυαλιτψ οφ λιφε ανδ συριαλ[35].

Πρειους στυδιες ηαε αλσο ρεπορτεδ τηατ τηε ὃξ-Μαζε προcεδυρε ιν ΑΦ πατιεντς υνδεργοινγ cονcομιταντ cαρδιας συργερψ ηας α ποτεντιαλ προτεcτιε εφφεcτ φρομ στροκε ανδ τηρομβοεμβολισμ ιν τηε λονγ-τερμ περιοδ [36]. Υνφορτυνατελψ, τηεσε cλινιcαλ ουτcομες αλονγ ωιτη οτηερ ποτεντιαλ ουτcομες οφ ιντερεστ (ρε-ηοσπιταλιζατιον, περμανεντ παcεμακερ ιμπλαντατιον) ωερε ποορλψ ρεπορτεδ ιν βοτη P″Tς ανδ οβσερατιοναλ στυδιες ινcλυδεδ ιν τηις σψστεματις ρειεω. Ηοωεερ, δεσπιτε τηις ρεπορτεδ εφφιcαcψ οφ ὃξ-Μαζε, τηε ωιδεσπρεαδ αccεπτανcε ηας βεεν λιμιτεδ δυε το τηε τεcηνιcαλ cομπλεξιτψ οφ τηε προcεδυρε ανδ ιτς ποσσιβλε cομπλιcατιονς συcη ας τηε νεεδ φορ περμανεντ παcεμακερ.

Ιντερεστινγλψ, ωε φουνδ cονcομιταντ ὃξ-Μαζε το βε ασσοcιατεδ ωιτη σομεωηατ λοωερ ρατες οφ Μ″ ρεπαιρ. Τηις cαν βε παρτιαλλψ εξπλαινεδ βψ τηε τεcηνιcαλ cομπλεξιτψ οφ τηις προcεδυρε ανδ, τηερεφορε, γρεατερ λικελιηοοδ οφ δεcισιον το προcεεδ ωιτη αλε ρεπλαcεμεντ ινστεαδ οφ ρεπαιρ ωηεν cονσιδερινγ περφορμινγ μορε cομπλεξ αβλατιον προcεδυρε. Ηοωεερ, φορ οπτιμαλ ουτcομες τηε συργεονς σηουλδ βεcομε μορε σκιλλεδ ιν τηε ὃξ-Μαζε τεcηνιcυε τηρουγη φελλοωσηιπ τραινινγ, πεερ-το-πεερ εδυcατιον, ορ προcτορσηιπ [3].

Τηερε αρε cερταιν λιμιτατιονς το τηις σψστεματις ρειεω. Αλτηουγη αλλ τηε ααιλαβλε λιτερατυρε ηας βεεν εξαμινεδ, τηε χυαλιτψ οφ τηε στυδιες ινcλυδεδ μυστ βε cονσιδερεδ. Σεεραλ ελιγιβλε στυδιες ωερε ρετροσπεcτιε cοηορτ στυδιες ανδ ονλψ 3 P″Tς cομπαρινγ βοτη cονcομιταντ αβλατιον προcεδυρες ωερε φουνδ. Μοστ στυδιες διδ νοτ ρεπορτ τηε ουτcομες οφ λονγ-τερμ μορταλιτψ (>12 μοντης), ποστοπερατιε στροκε ορ ρε-ηοσπιταλιζατιον ρατε δυε το ΑΦ ας ωελλ ας οτηερ ρελεαντ cλινιcαλ ουτcομες. Ηοωεερ, συφφιcιεντ δατα ωερε ααιλαβλε το εαλυατε μιδ-τερμ ουτcομες βετωεεν βοτη συβγρουπς ανδ στανδαρδιζεδ ὃξ-Μαζε λεσιον σετ παττερνς ωερε υσεδ ιν αλλ τηε στυδιες. Ιτ ις αλσο ωελλ εσταβλισηεδ τηατ τηερε ις νο διφφερενcε ιν ουτcομες βετωεεν τηε cυτ-ανδ-σεω ανδ α cρψοαβλατιον/βιπολαρ τεcηνιcυε οφ ὃξ-Μαζε προcεδυρε[37,38]. Ιν αδδιτιον, σομε στυδιες διδ νοτ περφορμ στανδαρδιζεδ φολλοω-υπ σcρεενινγ φορ ουτcομε ασσεσσμεντ, νορ διδ τηεψ ρεπορτ αντιαρρηψτημις ανδ αντιcοαγυλατιον προτοcολς, ας ρεcομμενδεδ βψ cυρρεντ προφεσσιοναλ οργανιζατιονς [39-41]. Ιν ουρ οπινιον, εαcη πατιεντ σηουλδ ρεcειε α στανδαρδιζεδ ποστοπερατιε τρεατμεντ ωιτη αμιοδαρονε, ιφ νοτ cονφραινδιcατεδ, φορ ατ λεαστ 6 ωεεκς οφ δυρατιον [42,43]. Τηε νυμβερ οφ πατιεντς λοστ το φολλοω-υπ ωας νοτ ρεπορτεδ ιν αλλ τηε

στυδιες, τηερεφορε τηε ρεπορτεδ ουτϛομες μιγητ νοτ ρεφλεϛτ τηε τρυε ουτϛομες ωιτηιν τηε στυδιες. Φυτυρε τριαλς ϛαν βε ιμπροεδ βψ αδηερινγ το τηις περφορμανϛε ανδ ρεπορτινγ στανδαρδς το βεττερ εαλυατε τηε εφφεϛτ οφ ϛονϛομιταντ ΑΦ συργερψ. Τηερεφορε, ωε ωουλδ λικε το εμπηασιζε τηατ τηε στανδαρδιζεδ ποστοπερατιε φολλοω-υπ προτοϛολ σηουλδ ινϛλυδε ρεγυλαρ ουτπατιεντ ισιτς δυρινγ τηε φιρϛτ 24 μοντης ανδ αννυαλλψ τηερεαφτερ[3]. Α 12-λεαδ ελεϛτροϛαρδιογραμ σηουλδ βε οβταινεδ ατ εερψ φολλοω-υπ ισιτ ωηιλε α 24-ηουρ Ηολτερ μονιτορ ατ εερψ φολλοω-υπ ισιτ αφτερ 6 μοντης, ϛονσιϛτεντ ωιτη εσταβλισηεδ γυιδελινες[39,44]. Στιλλ, εεν ωιτη τηε φολλοω-υπ Ηολτερ μονιτορινγ, νοτ αλλ εεντς μαψ βε ϛαπτυρεδ. Λονγ-τερμ ουτϛομε ασσεσσμεντ μαψ ηελπ εαλυατε ωηετηερ τψπε οφ ϛονϛομιταντ ΑΦ συργερψ ινφλυενϛες μορταλιτψ, νευρολογιϛαλ ορ τηρομβοεμβολις ριϛκ, ωηιϛη αρε τηε πριμαρψ γοαλς οφ ΑΦ τρεατμεντ. Λαργε ηιγη-χυαλιτψ ρανδομιζεδ τριαλς εαλυατινγ τηε εφφεϛτ οφ διφφερεντ ΑΦ συργερψ τψπες ανδ λεσιον σετς ανδ ϛομπαρινγ ουτϛομες ωιτηιν διφφερεντ ΑΦ συβγρουπς ϛουλδ προιδε γυιδανϛε αβουτ ωηιϛη ιντερεντιον ηας τηε μοϛτ φαοραβλε εφφιϛαϛψ ανδ ϛαφετψ προφιλε.

5. ὃνϛλυσιονς

Τηις σψϛτεματις ρειεω φουνδ τηατ ϛονϛομιταντ ὃξ-Μαζε ιν ΑΦ πατιεντς υνδεργοινγ Μ″ συργερψ ις ασσοϛιατεδ ωιτη α ϛτρονγ τενδενϛψ οφ βεττερ μιδ-τερμ φρεεδομ φρομ ΑΦ ωηεν ϛομπαρεδ το ΠΜΙ ωιτη ϛομπαραβλε μιδ-τερμ ποστοπερατιε συριαλ ουτϛομες. Λαργε οβϛερατιοναλ στυδιες συγγεϛτεδ τηατ τηερε μιγητ βε α μιδ-τερμ συριαλ βενεφιτ φορ πατιεντς υνδεργοινγ ϛονϛομιταντ ὃξ-Μαζε προϛεδυρε, αλτηουγη λαργε μυλτιϛεντερ Ρ″Τ αρε στιλλ νεεδεδ το ασϛεϛς τηε λονγ-τερμ συριαλ βενεφιτ οφ ὃξ-Μαζε προϛεδυρε. Συϛϛεϛϛφυλ ιντραοπερατιε αβλατιον οφ ΑΦ ιμπροες ουτϛομες ανδ τηυς τηε ιδεαλ οπερατιον ωουλδ ϛορρεϛτ βοτη Μ″ δψϛφυνϛτιον ανδ ΑΦ.

Ετηιϛαλ αππροαλ: Νοτ διρεϛτλψ αππλιϛαβλε σινϛε τηις ις α ρειεω αρτιϛλε.

Αυτηορ ϛοντριβυτιονς: ΔΣ: ϛονϛεπτυαλιζατιον, φορμαλ αναλψσις, ινεστιγατιον, μετηοδολογψ, αλιδατιον, ρεσουρϛες, ωριτινγ – οριγιναλ δραφτ, ϛριτιϛαλ ρεισιον ανδ αππροαλ οφ τηε αρτιϛλε. ″Τ, ΣΓΡ: ϛονϛεπτυαλιζατιον, φορμαλ αναλψσις, αλιδατιον, ρεσουρϛες, συπεριϛιον, ωριτινγ – ρειεωινγ ανδ εδιτινγ, ϛριτιϛαλ ρεισιον ανδ αππροαλ οφ τηε αρτιϛλε. ΘΗ: ϛονϛεπτυαλιζατιον, φορμαλ αναλψσις, αλιδατιον, ρεσουρϛες. ΜΤ: αλιδατιον, συπεριϛιον, ωριτινγ – ρειεωινγ ανδ εδιτινγ, ϛριτιϛαλ ρεισιον ανδ αππροαλ οφ τηε αρτιϛλε.

Δατα Ααιλαβιλιτψ Στατεμεντ:

Δατα ααιλαβλε ον ρεϛυεστ δυε το πριαϛψ/ετηιϛαλ ρεστριϛτιονς.

Αϛκνοωλεδγμεντς : Τηε αυτηορς ωουλδ λικε το τηανκ Προφ. Δρ. ἴναψ Βαδηωαρ (Δεπαρτμεντ οφ ἀρδιοασϛυλαρ ανδ Τηοραϛις Συργερψ, Ωεστ ἴργινια Υνιερσιτψ, Μοργαντοων, Ω″, ΥΣΑ) φορ προιδινγ ηις εξπερτ οπινιον ανδ ϛονστρυϛτιε φεεδβαϛκ ιν ιμπροινγ τηε αρτιϛλε.

ΦΙΓΥΡΕ ΛΕΓΕΝΔΣ

Φιγυρε 1. ΠΡΙΣΜΑ (Πρεφερρεδ Ρεπορτινγ Ιτεμς φορ Σψϛτεματις Ρειεως ανδ Μετα-αναλψσες) φλοω διαγραμ.

Αββρειατιον: Ρ″Τ, ρανδομιζεδ ϛοντρολλεδ τριαλ.

Φιγυρε 2. Φορεϛτ πλοτ σηοωινγ τηε εφφεϛτ οφ πυλμοναρψ ειν ισολατιον (ΠΜΙ) ανδ ὃξ-Μαζε προϛεδυρε φορ ΑΦ δυρινγ τηε μιτραλ αλε συργερψ ον 12-μοντη μορταλιτψ ανδ ρεϛυρρενϛε οφ ΑΦ ιν ρανδομιζεδ ϛοντρολλεδ τριαλς.

Αββρειατιονς: ΑΦ, ατριαλ φιβριλλατιον· ″Ι, ϛονφιδενϛε ιντεραλ· Μ-Η, Μαντελ–Ηαενσζελ στατιστις· ΠΜΙ, πυλμοναρψ ειν ισολατιον.

Ταβλε 1: Δεταιλς οφ στυδιες ινϛλυδεδ ιν α σψϛτεματις ρειεω. Δατα αρε μεαν±SD, count (%).

Characteristics	Blackstone et al.[21]	Albrecht et al.[22]	Srivastava et al.[23]	Stulak e
Year	2019	2009	2008	2014
Country of origin	USA	Brazil	India	USA
Type of study	RCT	RCT	RCT	NRSI

Characteristics	Blackstone et al.[21]	Albrecht et al.[22]	Srivastava et al.[23]	Stulak e
Study period	2010-2013	1999-2004	2000-2005	1993-201
Follow-up, median, m	12	36	44	38
No. of patients				
Cox-Maze	66	20	40	256
PVI	67	20	40	68
Age, mean±SD, y				
Cox-Maze	68.2±10.4	51.7±12.4	37.1±11.1	62
PVI	71.3±10.3	55.1±9.2	40.9±11.4	68
Female gender (%)				
Cox-Maze	42.4	75	52.5	NR
PVI	43.3	70	50	NR
Longstanding persistent AF (%)				
Cox-Maze	54.6	100	100	55
PVI	50.8	100	100	19
XCT, mean±SD, min				
Cox-Maze	107.4±44	78.5±15.9	NR	59±5
PVI	98.4±38.7	74.8±19.2	NR	65±6
CPB time, mean±SD, min				
Cox-Maze	152.4±60.8	123±21	NR	103±7
PVI	143.3±65.9	99.9±23.8	NR	90±8
Rate of MV repair (%)				
Cox-Maze	56.1	55	2.5	NR
PVI	62.7	60	7.5	NR
LAAO (%)				
Cox-Maze	100	100	NR	100
PVI	100	100	NR	70
Recurrence of AF at 12 m (%)				
Cox-Maze	23	15	20	13
PVI	36	10	12.5	30
Mortality at 12 m (%)				
Cox-Maze	6.1	15	10	2
PVI	7.5	5	10	10
Stroke at 12 m (%)				
Cox-Maze	1.5	NR	NR	1
PVI	4.5	NR	NR	1
Follow-up monitoring protocol	Transtelephonic monitoring	ECG	ECG	ECG

*median; Abbreviations: AF=atrial fibrillation, CPB=cardiopulmonary bypass, ECG=electrocardiogram, LAAO=left atrial appendage occlusion, m=month, MV=mitral valve, NR=not reported, NRSI=nonrandomized study, PVI=pulmonary vein isolation, RCT=randomized controlled trial, XCT=cross clamp time

Table 2 . Randomized controlled trials: main characteristics and risk of bias assessment.

	Srivastava 2008, India [23]
General design	Single-center, open-label, enrollment 2000-2005, 5-year follow-up with 3-month intervals; 4 treat
Patients	Age 12-60 years, undergoing MV surgery, no active CAD, no antiarrhythmics, LA [?]6 cm.
Postoperatively	If NSR not achieved: DC or amiodarone.
Declared endpoints	Conversion to NSR, AF free survival at 1-year follow-up.

	Srivastava 2008, India [23]
Patient evaluation	Clinical symptoms, ECG, echo.
Risk of bias	
Randomization	Some concern.
Treatment deviations	Some concern.
Missing outcome data	Low risk.
Other RoB2 biases[1]	Low risk.
Overall risk of bias	Some concerns.

Abbreviations: AAD – antiarrhythmic drugs, AF – atrial fibrillation; CAD – coronary artery disease, DC – direct cardioversion, ECG –electrocardiography, HF – heart failure, NYHA – New Your Heart Association, LA – left atrium, LVEF – left ventricular ejection fraction, NSR – normal sinus rhythm, OR – operating room

[1]Other RoB2 biases – measurement of outcomes; selection of reported results

Table 3 . Observational (non-randomized controlled) studies: main characteristics and risk of bias assessment.

	Gillinov 2006, USA [26]
Declared objective	Efficacy of treatment for paroxysmal AF with concomitant MV surgery: Cox-Maze III, PVI and PV
Outcomes	Prevalence of AF at 1, 3, 6, 12 months and yearly follow-up.
General design	Retrospective analysis of a single center registry 1993-2004. Cox-Maze III (n=41), PVI (n=31)/PV
Risk of bias	
Confounding	Low-moderate risk. Adjustment: demographic characteristics, NYHA class, MV disease, AF durati
Selection bias	Low risk.
Missing data bias	Low-moderate risk.
Other biases[1]	Low risk.
Overall risk of bias	Moderate risk.

Abbreviations: AAD – antiarrhythmic drugs, AF – atrial fibrillation, ECG – electrocardiography, LV – left ventricle, NYHA – New York Heart association, MV – mitral valve, PS – propensity score, PVI –pulmonary vein isolation, RCT – randomized controlled trial

[1]Other ROBINS-I biases: misclassification, deviation from intended treatments, measurement of outcomes, selection of reported results

References

1. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *The Annals of thoracic surgery.* 2017;104(2):493-500.

2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84(2):527-539.

3. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Jr., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *The Annals of thoracic surgery.*2017;103(1):329-341.

4. Vogt PR, Brunner La Rocca HP, Candinas R, et al. Temporary loss of cardiac autonomic innervation after the maze procedure. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 1997;12(1):75-81.

5. Hassanabad AF, Jefferson HL, Shanmugam G, Kent WDT. Atrial fibrillation: Current and emerging surgical strategies. *Journal of cardiac surgery.* 2019;34(11):1305-1320.

6. Hornero F, Rodríguez I, Bueno M, et al. Surgical ablation of permanent atrial fibrillation by means of maze radiofrequency: mid-term results. *Journal of cardiac surgery.* 2004;19(5):383-388.

7. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm.*2017;14(10):e275-e444.

8. Cox JL. The first Maze procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2011;141(5):1093-1097.

9. Yii M, Yap CH, Nixon I, Chao V. Modification of the Cox-Maze III procedure using bipolar radiofrequency ablation. *Heart, lung & circulation.* 2007;16(1):37-49.

10. Robertson JO, Saint LL, Leidenfrost JE, Damiano RJ, Jr. Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy. *Annals of cardiothoracic surgery.*2014;3(1):105-116.

11. Henn MC, Lancaster TS, Miller JR, et al. Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2015;150(5):1168-1176, 1178.e1161-1162.

12. Ad N, Suri RM, Gammie JS, Sheng S, O'Brien SM, Henry L. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America.*The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.*2012;144(5):1051-1060.

13. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *The New England journal of medicine.* 2015;372(15):1399-1409.

14. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data: The PRISMA-IPD Statement. *JAMA.* 2015;313(16):1657-1665.

15. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019;366:l4898.

16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. 2016;355:i4919.

17. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates.*Statistics in medicine.* 1985;4(2):213-226.

18. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-based mental health.*2019;22(4):153-160.

19. Röver C. Bayesian Random-Effects Meta-Analysis Using the bayesmeta R Package. *Journal of Statistical Software.* 2020;93(6):1 - 51.

20. Schwarzer GJRn. meta: An R package for meta-analysis. 2007;7(3):40-45.

21. Blackstone EH, Chang HL, Rajeswaran J, et al. Biatrial maze procedure versus pulmonary vein isolation for atrial fibrillation during mitral valve surgery: New analytical approaches and end points. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.*2019;157(1):234-243.e239.

22. Albrecht A, Kalil RA, Schuch L, et al. Randomized study of surgical isolation of the pulmonary veins for correction of permanent atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2009;138(2):454-459.

23. Srivastava V, Kumar S, Javali S, et al. Efficacy of three different ablative procedures to treat atrial fibrillation in patients with valvular heart disease: a randomised trial. *Heart, lung & circulation.* 2008;17(3):232-240.

24. Stulak JM, Suri RM, Burkhart HM, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2014;147(5):1478-1486.

25. Onorati F, Mariscalco G, Rubino AS, et al. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.*2011;57(8):931-940.

26. Gillinov AM, Bakaeen F, McCarthy PM, et al. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *The Annals of thoracic surgery.*2006;81(1):19-26; discussion 27-18.

27. Iribarne A, DiScipio AW, McCullough JN, et al. Surgical Atrial Fibrillation Ablation Improves Long-Term Survival: A Multicenter Analysis. *The Annals of thoracic surgery.* 2019;107(1):135-142.

28. Rankin JS, Grau-Sepulveda MV, Ad N, et al. Associations Between Surgical Ablation and Operative Mortality After Mitral Valve Procedures. *The Annals of thoracic surgery.* 2018;105(6):1790-1796.

29. Mehaffey JH, Charles EJ, Berens M, et al. Barriers to atrial fibrillation ablation during mitral valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2021.

30. Ad N, Cheng DC, Martin J, et al. Surgical Ablation for Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2009. *Innovations (Phila).* 2010;5(2):74-83.

31. Joshibayev S, Bolatbekov B. Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(10):797-803.

32. Melo J, Santiago T, Aguiar C, et al. Surgery for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease: results at five years from the International Registry of Atrial Fibrillation Surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2008;135(4):863-869.

33. Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L, Oxelbark S, Jideus L, Blomstrom-Lundqvist C. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;101(22):2607-2611.

34. Saint LL, Damiano RJ, Cuculich PS, et al. Incremental risk of the Cox-maze IV procedure for patients with atrial fibrillation undergoing mitral valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2013;146(5):1072-1077.

35. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation.* 2003;107(12):1614-1619.

36. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2003;126(6):1822-1828.

37. Aranda-Michel E, Serna-Gallegos D, Kilic A, et al. The Impact of the Cox-Maze Technique on Freedom From Atrial Fibrillation. *The Annals of thoracic surgery.* 2021;112(5):1417-1423.

38. García-Villarreal OA. The Cox-Maze Procedure: Accuracy and Completeness Do Matter. *The Annals of thoracic surgery.*2022;113(3):1050.

39. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies

of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm.*2012;9(4):632-696.e621.

40. Papadimas E, Tan YK, Choong A, Kofidis T, Teoh KLK. Anticoagulation After Isolated Mitral Valve Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Heart, lung & circulation.*2021;30(2):247-253.

41. Lauritzen DJ, Vodstrup HJ, Christensen TD, Hald MO, Christensen R, Heiberg J. Discontinuation of anticoagulants after successful surgical ablation of atrial fibrillation. *Journal of cardiac surgery.*2020;35(9):2216-2223.

42. Babokin V, Trofimov N. Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence After the Maze IV Procedure. *The Annals of thoracic surgery.*2020;109(5):1624-1625.

43. Lapenna E, De Bonis M, Giambuzzi I, et al. Long-term Outcomes of Stand-Alone Maze IV for Persistent or Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. *The Annals of thoracic surgery.*2020;109(1):124-131.

44. Murashita T, Rankin JS, Wei LM, Roberts HG, Alkhouli MA, Badhwar V. Oral anticoagulation may not be necessary for patients discharged in sinus rhythm after the Cox Maze IV procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2018;155(3):997-1006.

PRISMA 2009 Flow Diagram