

北部某醫學中心內科加護病房萬古黴素抗藥性腸球菌群突發調查報告

謝麗質^{1,3} 林春梅^{1,3} 李文生^{1,2} 林怡秀¹ 謝育嘉^{1,2}
許巧蕙^{1,3} 歐聰億^{1,2} 許淳森^{1,4} 王炯中^{1,5} 洪香蓮³

台北醫學大學·市立萬芳醫院

¹ 感染管制委員會 ² 內科部感染科 ³ 護理部 ⁴ 婦產部 ⁵ 檢驗科

自 1988 年萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci; VRE) 被發現後，VRE 已成為醫療照護相關感染最重要的抗藥性菌種之一。北部某醫學中心內科加護病房以往未曾發生過 VRE 個案，但自 2007 年起發生 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* 感染及移生之個案，並有明顯持續增加情形，且於 2007 年 9 月共有 4 位符合醫療照護相關感染定義之案例，判斷為 VRE 群突發感染，故展開調查並進行環境採檢及執行相關感染管制措施。以回溯性研究法調查內科加護病房之病人，發現 2007 年 7 月至 9 月共有 8 位病人感染或移生 VRE，其中 5 位肛門拭子 VRE 呈陽性，採集同室病人肛門拭子共 10 件，VRE 陽性者 2 位，環境採檢 81 件皆未發現 VRE，將 15 件 VRE 陽性檢體經脈衝式膠質電泳分析 (PFGE) 分型進行比對，結果顯示內科加護病房之 VRE 共有 3 種分型，其中相同基因型共 13 件，包含 7 位病人臨床分離菌株及其肛門拭子 5 件及 1 件同室接觸者，確定為一群突發。經由傳播途徑之阻斷並由細菌室快速傳達檢驗結果，立即採取隔離措施，制訂正確的清潔程序及督促清潔人員執行完整的環境清潔常規，若未依程序則要求停止並重新開始，使此次群突發能得到控制。(感控雜誌 2009;19:229-39)

關鍵詞：萬古黴素抗藥性腸球菌、群突發

民國 97 年 3 月 10 日受理
民國 97 年 12 月 3 日修正
民國 98 年 6 月 22 日接受刊載

連絡人：洪香蓮
連絡地址：台北市文山區興隆路三段 111 號
B1 感控室
連絡電話：02-29307930 ext:2350

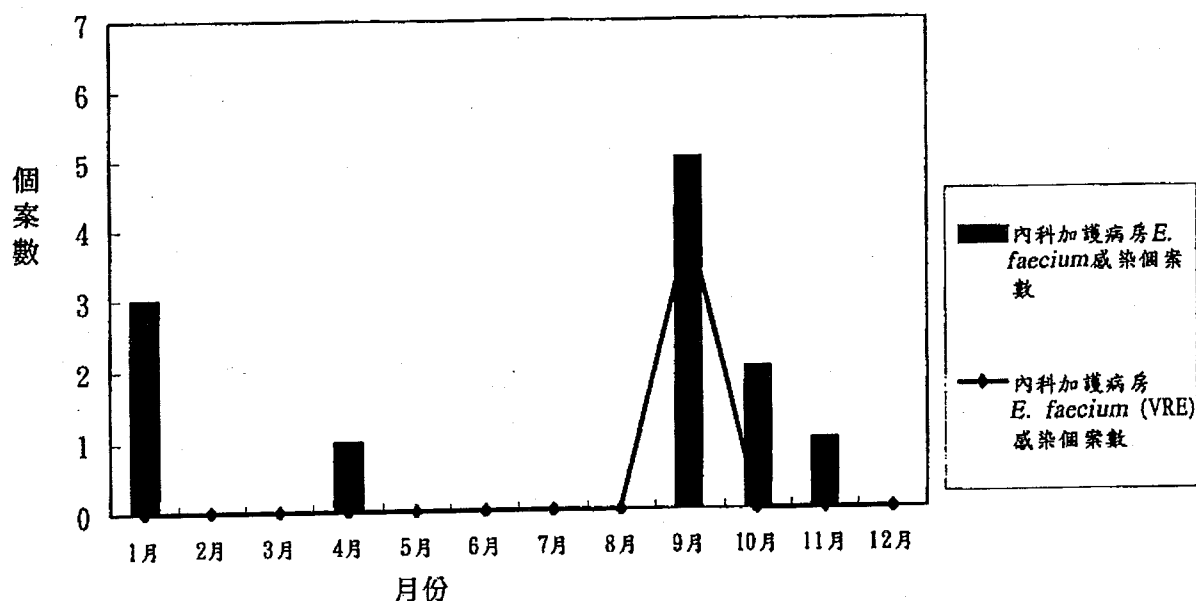
前言

腸球菌是一種移生在腸道的革蘭氏陽性球菌，故名腸球菌，容易在年老及虛弱、表皮黏膜破損、以及因為使用抗生素而正常菌落平衡改變的病患身上產生感染。腸球菌引起的泌尿道感染相當常見，特別是在接受抗生素治療或是尿道手術的病患。自1988年萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci; VRE) 被發現後，VRE已成為最重要的抗藥性菌種之一。到目前為止至少發現有六種萬古黴素抗藥性基因 (*vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG*)。與帶萬古黴素敏感性腸球菌的病人相比，

體內帶有VRE的病人，死亡率較高、住院天數較長、住院花費及需住加護病房的机会亦較高[1-3]。

目前尚無適當的藥物可以消除VRE移生的情形，故嚴格執行感控措施是降低VRE移生及感染的唯一方式。

北部某醫學中心內科加護病房在常規之醫療照護相關感染監測系統中，其 *E. faecium* 之感染個案數0-3位/月，但未曾發生過VRE感染個案(圖一)，但於2007年7月陸續發現內科加護病房病人VRE醫療照護相關感染個案，且以泌尿道感染為主，判斷為疑似群突發感染，故展開調查並進行環境採檢及執行相關感染管制措



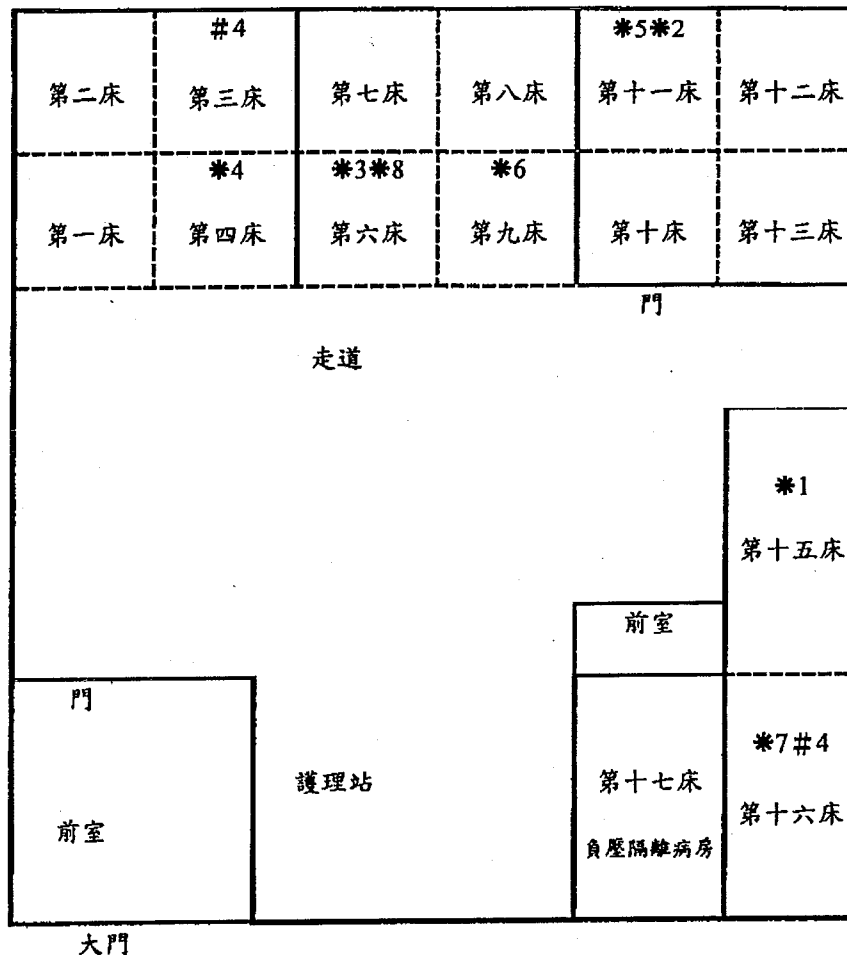
圖一 2007年內科加護病房 *E. faecium* 及 *E. faecium* (VRE) 感染個案數趨勢圖

施，經偵測及控制此事件後，謹將此次處理群突發的經驗供同儕參考。

材料與方法

一、流行病學調查

單位環境：在單位概況中，由平面圖(圖二)得知，該單位共15床，每月平均住院人日數約440人次，佔



說明：第一床~第九床為 Team I 病人總數共 8 人

第九床~第十二床為 Team II 病人總數共 7 人

* 為感染 VRE 個案或移生之床位

為感染 VRE 個案或移生同室接觸者之床位

----- 為床簾

圖二 內科加護病房 VRE 感染或移生個案之床位平面示意圖

床率平均約95%，病房內每床有洗手槽並設有消毒性洗手劑、一般性洗手乳及乾洗手劑，除一床隔離病房為單獨病室外，其他分別為2人(15及16床)或4人(1-13床)，主要照護對象為內科重症病人，偶有手術後之重症病人。

針對單位自2007年1月1日至2007年12月31日，曾於此病房住院且超過48小時，不分部位之細菌培養結果為VRE者，含轉入前或轉出後培養出VRE一併列入收案，藉由細菌檢驗報告及感控護理師例行性病歷查閱，收集個案的相關基本資料包括年齡、性別、診斷、轉入內科加護病房日期等，期間若發現有VRE個案，工作人員採集該個案之肛門拭子，以確認病人是否為VRE之帶菌者，若同室中有其他病人亦須同時採檢肛門拭子，以了解VRE是否已經散播出去。

對於已感染之病人，工作人員即採行接觸隔離，每星期採集一次感染及移生部位進行培養，連續三個星期的培養均呈陰性時就可解除隔離。期間亦針對單位之工作人員進行相關之教育訓練，包含清潔人員之清潔程序及每日以500ppm之漂白水徹底清潔環境，而儀器依廠商之建議由負責之人員進行清潔。

二、細菌學調查

環境採檢：於2007年9月8日由專任感控醫檢師及護理師，依VRE菌之生長特性進行環境的採檢，包括內科加護病房第5、6、9、11及15床

之病人床欄、床旁桌、尿壺、生理監視器、血氧偵測夾、病歷本、聽診器及內科病房之單位內病人床欄、床旁桌、廁所手把、廁所水龍頭、馬桶按鈕等進行採檢調查共81件。採檢方式：以拭子浸潤擦拭環境物體表面，置入無菌試管並加入15ml液態培養基TSB(tryptic soy broth)35℃溫箱48小時，次培養於BAP/EMB agar，再挑取單一菌株進行鑑定。

菌種鑑定及藥物感受性試驗，以革蘭氏染色與商業套裝試劑組Phoenix Systems鑑定。挑取2-3個菌落，種入含2 mL TSB之試管，培養在35℃直至混濁度相當於0.5 McFarland 硫酸鋇標準液，平均塗抹在Muller-Hinton agar培養基的表面，將抗生素紙錠貼於瓊脂的表面，使用美國必帝公司抗生素紙錠包括：ampicillin, gentamicin high, chloramphenicol, erythromycin, teicoplanin, penicillin, vancomycin, levofloxacin等，置於35℃，一般培養箱培養16-24小時後判讀。觀察並測量抑制環的直徑大小(mm)，依據美國國家臨床檢驗標準委員會(Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI)藥物感受性判讀標準來判讀試驗結果[13]，若vancomycin抑制環 $\leq 14\text{mm}$ ，則使用德國SIGMA-ALDRICH之vancomycin粉末自行泡製以進行最小抑菌濃度測試(minimum inhibitory concentration; MIC)加以確認vancomycin之最低抑菌濃度，Vancomycin MIC $\geq 32\mu\text{g/}$

mL 則確認為 VRE [4]。並依文獻進行 PCR 基因型檢測確認為 *vanA* 或 *vanB* [5]。最後進行脈衝式膠質電泳分析 (pulsed-field gel electrophoresis; PFGE)，從隔夜培養之羊血平板上挑取數個單一菌落數個，以 PIV 溶液 (1 mol/L, NaCl, 0.01 mol/L Tris PH7.5) 調整菌液濃度並取等體積 1.6% 低熔點的洋菜膠 (Boehringer GmbH, Mannheim, Germany) 均勻混合，分裝入填充模型 (plug mold)，使其凝固後，取出填充物 (plug) 將之置入 1 mL 之 EC buffer (6 mmol/L, Tris, PH8.0, 1 mol/L NaCl, 0.1 mol/L EDTA, PH8.0, 0.2%, sodium deoxycholate, 0.5% Sarkosyl) 在 37 °C 6 小時作用，再以 1 mL ES buffer (0.5 mM EDTA, PH9.0, 0.1% Sarkosyl), 50 °C 隔夜。plug 以 TE buffer (10 mmol/L Tris-HCL, 0.1 mmol/L EDTA, PH8.0) 每次 10 mL 於室溫下震盪洗滌 3 次，每次 30 分鐘，切下 1.0 到 1.5 mm 厚的薄片 (slice of plug) 置入每管含限制酶 *Sma* I (New England Biolabs) 25 °C 下作用 2 小時，取出 plug 插入 1% agarose-gel (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) 在 0.5X TBE buffer (0.089 mol/L Boric acid, 2 mmol/L EDTA)，切斷的片段以電泳槽 DR II (Bio-Rad Lab Laboratories) 跑電泳，起始時間 1 秒、最終時間 35 秒、電流 6V/cm、角度 120 度、電泳時間 22 小時、溫度 14 °C。以 *S. aureus* NCTC 8325 當作分子量指

標，染色 30 分鐘，清洗 10 分鐘，以紫外光照射顯像，比較各菌株經酵素切割後的去氧核糖核酸片段，若片段差異數為 0，則表示此去氧核糖核酸為同一來源，異數為 1-3 片段，則表示具高度相關性，異數為 4-6 片段，則表示有相關性，異數若大於等於 7 片段，則表示去氧核糖核酸片段無相關性 [6-8]。

結 果

回溯性研究法調查發現：自 2007 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日，曾於內科加護病房住院超過 48 小時且有 VRE 感染或移生病人共 8 人，主要指標個案應為 2007 年 5 月 20 日轉入內科加護病房之個案，為首例 VRE 個案，但於轉入前即有 VRE，其感染與內科加護病房無關。8 位病人中 (如表一)，有 2 位為感染 VRE 後轉入內科加護病房，為個案 1 及個案 3，8 位個案之感染部位泌尿道感染佔 4 位、血流感染 3 位及 1 位褥瘡傷口之菌種改變。8 位個案均為長期住院、重症病人及有潛在性疾病，感染 VRE 之時間為入住加護病房前六天至入住後 67 天不等，感染或移生 VRE 之病人肛門拭子採檢有 5 位 VRE 陽性分屬個案 1 至 5，陽性率 62.5%，八位中採檢同室之病人之肛門拭子共 10 人次，其中 2 人 VRE 陽性分屬個案 3、4，陽性率 20.0%。經菌種鑑定及藥物感受性試驗 agar dilution MIC、*vanA*、*vanB* PCR、及 PFGE 結果顯

表一 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* 感染及移生個案資料表

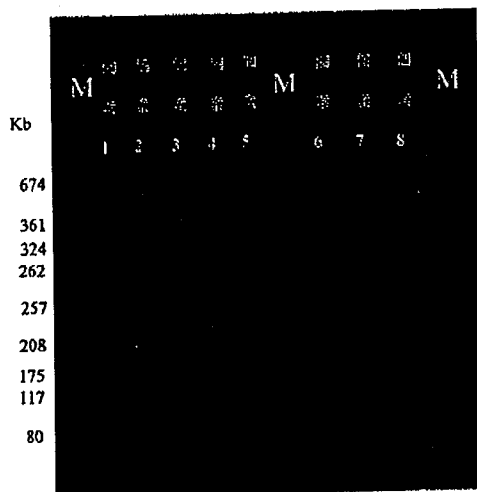
病人編號	檢體來源	檢體採檢日	檢體單位	潛在疾病	抗生素使用	VA MIC	vanA vanB PCR	PFGE 分型	肛門拭子 PFGE 分型	同病室 篩檢 個案數	同病室 篩檢 PFGE 分型	感染部位 三套轉陰 天數
1	血液	20070604	內科病房	hypertension and heart disease lung disease	LVX	>128	VanA	A	A	1	-	37天
2	尿液	20070727	內科加護病房	hypertension and heart disease lung disease renal disease	LVX	>128	VanA	A	A	1	-	28天
3	尿液	20070727	內科病房	diabetes mellitus hypertension and heart disease renal disease	LVX, VA, SABS	>128	VanA	A	A	2	C	未三套轉陰即出院
4	血液	20070813	內科加護病房	lung disease renal disease	SABS, LVX	>128	VanA	A	A	3	A	未三套轉陰即出院
5	褥瘡傷口	20070903	內科加護病房	hypertension and heart disease renal disease	LVX, VA	>128	VanA	A	A	3	-	22天
6	血液	20070920	內科加護病房	hypertension and heart disease lung disease	LVX	>128	VanA	B	未採	0	-	未三套轉陰即出院
7	尿液	20070920	內科加護病房	hypertension and heart disease	VA	>128	VanA	A	陰性	0	-	未三套轉陰即出院
8	尿液	20070929	內科病房	diabetes mellitus hypertension and heart disease lung disease	SABS, LVX	>128	VanA	A	未採	0	-	29天

註：VA: vancomycin LVX: Levofloxacin SABS: Metronidazole

示：內科加護病房之 VRE 均屬 vanA，Agar dilution MIC 發現 vancomycin 均 $>128 \mu\text{g/mL}$ ，15 件臨床分離菌株 PFGE 分型共有 3 種分型，8 位病人依 PFGE 分型共有 2 種分型（如圖三-A），個案 1-5、7、8 為同一分型（type A），個案 6 非同一分型（type B）。五株肛門拭子（個案 1 至個案 5）及兩位接觸者之菌株 PFGE 分型（如圖三-B），除個案 3 接觸者非同一分型外（type C）其餘均同一分型屬（type A），確定為一群突發，在感染期間有 4 人感染部

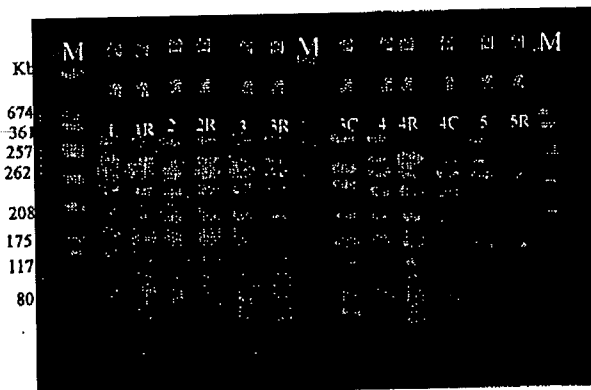
位三套轉陰平均為 29 天，4 人未轉陰即出院，包含 2 位無症狀之泌尿道感染，1 人未進行血液培養，1 人自動出院，均未再進行檢測肛門拭子。

環境採檢方面，共 81 件均未分離出 VRE，但於內科加護病房及病房之床欄、床旁桌、監視器、尿壺、血氧偵測夾、病歷本、廁所手把、護士鈴、陪伴床、中央面板等離出 *E. faecium* 16 株；馬桶按鈕 1 件分離出 *E. faecalis*；血氧偵測夾、病歷本各 1 件分離出 *Enterococcus* spp.。



圖三-A

收集自個案 1-8 住院病人之 VRE 檢體，經脈衝式膠質電泳分析 (PFGE) 分析，個案 1-5、7、8 去氧核糖核酸片段異數為 0，判定同一來源，個案 6 去氧核糖核酸片段異數為 5 片段，則表示有關性，八株分型共有 2 種分型



圖三-B

收集自個案 1-5 五位病人檢體 VRE 菌株及相對肛門拭子及個案 3、4 兩位接觸者，共 12 株之菌株經脈衝式膠質電泳分析 (PFGE) 分析結果個案 3 接觸者去氧核糖核酸片段異數為 5 片段，則表示有相關性，個案 4 肛門拭子去氧核糖核酸片段異數為 1 片段，其餘則異數為 0，判定同一來源

感染管制措施

單位針對 VRE 感染管制措施包括：細菌室發現 VRE 個案，立即以院內高風險自動警示系統 (High Risk Reminder; HRR)，直接發佈高風險通報傳遞檢驗，結果提示至該病人主治醫師、感染科醫師及感控室，感控護理師於接獲通知後當日即與單位確認醫師是否已開立接觸隔離醫囑，及確認單位確實執行感控措施，且需連續三次的培養結果為陰性始可終止隔離。

在工作人員方面：照護 VRE 感染或移生病人時，所有病人的醫療處置皆應遵循標準防護措施及接觸傳染防護措施。

在環境部分：凡 VRE 感染或移生的病人接觸過之環境表面應使用 500ppm 之漂白水徹底清潔，為確保清潔和消毒工作的一致性，清潔人員需在單位主管監視下進行清潔工作，若發現錯誤即重新開始，以避免因清潔程序不當造成環境污染；床單、衣服受污染時應以雙層包裝送洗；最後在病人隔離期間使用之物品均需單獨使用，解除隔離時可重覆使用的醫療物品應先清洗去除血漬、分泌物等再消毒或滅菌，血壓計或聽診器受污染時用 75% 酒精擦拭。

雖然我們於環境中並未分離出 VRE，但於單位內共 16 處發現 *E. faecium* 顯示環境清潔不夠落實，因此加強清潔人員之清床程序教育訓練及

單位人員之監督，嚴禁共用抹布，但單位仍反應清潔人員依然未能落實清潔程序，鑒於 VRE 未能有效控制，因此決定更換清潔人員，單位內之 VRE 才獲得控制。

討論

針對細菌的抗藥性機轉可分成 3 大類：1. 內因性抗藥性 (intrinsic resistance)：抗藥性來自菌體本身的特性或固有的酵素。2. 獲得性抗藥性 (acquired resistance)：菌體因環境的改變，如因接觸抗生素，而暫時性的具有該種抗生素的抗藥性，排除該接觸因子後，抗藥性即消失。3. 基因性抗藥性 (genetic resistance)：菌體因突變而獲得新的基因，或是獲得具有抗藥性基因的質體 [9]。針對個案 6 之 PFGE 之氧核糖核酸片段異數為 5 片段，雖此案在檢測出 VRE 前使用 vancomycin 超過二星期，然而次事件我們未針對其抗藥基因做細菌基因移轉 (Mating) 檢驗，故無法完全排除基因是否同一來源。

Hayden MK 於 2006 年之研究的發現，即使在洗手遵從度沒有明顯改善的情況下，僅憑藉落實環境清潔的工作，仍然可以降低環境及工作人員手部之污染率，進而減少 VRE 之交叉感染 [10]，與此次之群突發調查結果相同，流行期間 (7-9 月) 單位內之洗手率並未有明顯上昇，但在單位替換清潔人員並督促執行後，單位內之 VRE 即獲得控制，甚至 *E. faecium*

亦逐漸下降。

經由此次經驗可知，迅速傳達檢驗報告結果，立即採取隔離措施並制定正確的清潔程序及督促清潔人員執行完整的環境清潔常規確實可避免群突發之擴大。

經過單位同仁以PDCA方式進行提昇洗手率、加強環境清潔及預防泌尿道感染三方面進行改善，洗手率由2008年5-10月份41-45%提昇至2008年12月份之86.1%，感染密度亦由2008年7月份的15.28降至2008年12月份的4.63；其*E. faecium*於2008年10月至12月之醫療照護相關感染個案降至2、1、0且均無VRE個案。

執行管控措施是否能控制VRE之發生率或盛行率，國內研究有不同的結果，北部某醫學中心比較1997至2000年有執行VRE感控措施，及2001年後沒有執行VRE感控措施，發現若有執行VRE感控措施時，VRE盛行率較低（每千人日0.03-0.09次），而2001年後沒有執行VRE感控措施時，VRE盛行率暴增（每千人0.2次）[11]。另有呼吸照護中心直腸VRE移生的發生率之研究顯示，VRE管制模式實施前及實施後各為7.4%及6.9%，並無統計上之顯著差異[12]。國外的研究結果也發現：執行管制措施後，在消除VRE病人的總數上未能達成顯著差異[13]。在環境污染方面，2000年有一研究發現腸球菌（包括*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. gallinarum*、

E. casseliflavus）在紡織品及塑膠製品上存活的時間至少都有11天以上[14]，個案3之接觸者，在身上其他部位並無發現VRE，而只有在肛門拭子為陽性屬type C分型，與此次之群突發不同分型，個案3為入住加護病房前即培養出VRE，因於轉入加護病房前與個案1轉出後為同一病室，因此推斷其感染來源應為個案1，主要感染源為在內科病房之環境或其他接觸者。醫院目前並未例行調查入住病人之VRE帶原狀況，由此事件發現VRE個案於出院時感染部位並未完全轉陰，亦未再進行肛門拭子檢測，病人再出院或轉入其他其他醫院亦有可能造成社區或他院之感染。

當醫院VRE感染個案增加時，建置高危險病人族群的主動監控有其必要性，特別針對高盛行率之醫療機構轉入的病人或與VRE感染或菌落移生病人的同病室的病友。已知先前有過VRE感染或移生的病人再入院時應進行VRE檢測，可降低VRE之散播機會。

參考文獻

1. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, et al: Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med 2002;28:2223-8.
2. Uttley AH, Geroge RC, Naidoo J: High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. Epidemiol Infect 1989;103:173-81.
3. Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, et al: Vancomycin-resistant enterococci in intensive care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection

- control programs. Proc Natl Acad Sci 1999; 96:6908-13.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement M100-S14, National Committee for Clinical Laboratory Standards 2004, Wayne Pa.
 5. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P: Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. J Clin Microbiol 1995;33(5):1434.
 6. Chen ML, Chang SC, Pan HJ, et al: Longitudinal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. J Formos Med Assoc 1999;98:426-32.
 7. Wang JT, Chen YC, Yang JL, et al: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;42: 199-203.
 8. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997;350:1670-3.
 9. 羅致達, 陳淑娟: 基改植物抗藥性基因移轉與安全評估。藥毒所專題報導 2005;07:1-12。
 10. Hayden MK, Bonten JM, Blom DW, et al: Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. Clin Infect Dis 2006;42:1552-60.
 11. Wang JT, Chen YC, Chang SC, et al: Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. J Hosp Infect 2004;58:97-103.
 12. 葉秀逸, 于煥中, 張峰義: 探討某呼吸照護中心執行管制抗萬古黴素腸球菌方案之成效。感控雜誌 2002;12:275-84。
 13. Lai KK, Kelley AL, Melvin ZS, et al: Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier Precautions. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:647-52.
 14. Neely AN, Maley MP: Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. J Clin Microbiol 2000;38:724-6.

Outbreak of Vancomycin-Resistant Enterococci in a Medical Intensive Care Unit of Medical Center in Northern Taiwan

*Li-Chih Hsieh^{1,3}, Chun-Mei Lin^{1,3}, Wen-Sen Lee^{1,2}, Yi-Hsiu Lin¹,
Yu-Chia Hsieh^{1,2}, Chiao-Hui Hsu^{1,3}, Tsong-Yih Ou^{1,2}, Chun-Sen Hsu^{1,4},
Giung-Chueng Wang⁵, Hsiang-Lien Hung³*

¹Infection Control Committee, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, ²Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, ³Department of Nursing, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, ⁵Department of Laboratory Medicine, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, Taipei, Taiwan

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) had been reported since 1988 and became an important clinical issue. However, it was not found in the medical intensive care unit (MICU) of our hospital before 2007. In September 2007, health care-associated infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* were found in 4 cases in the MICU and an outbreak of VRE was suspected. Retrospective review found 8 clinical isolates each in 8 patients from July through September 2007. Relevant survey revealed that 5 of 8 patients and 2 of their 10 roommates were found with bowel carriage of VRE. However, none of the 81 specimens collected from patient-related surroundings yielded VRE. The 15 isolates were classified into three patterns of phenotypes by Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Thirteen of the 15 isolates were in the same phenotype. Seven patients and 1 roommate were found in this group and an outbreak was confirmed. The outbreak was resolved by strict performance of contact isolations and bowel precautions according to in-time microbiological information. The authors emphasized that strict performance of environmental cleaning at ward and contact precaution were mandatory for controlling VRE outbreak. (Infect Control J 2009;19:229-39)

Key words: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VRE, outbreak